UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1954 - N° 58

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS OCULAIRES DU XERODERMA PIGMENTOSUM

Travail de la Chaire de Clinique Ophtalmologique
et Ophtalmologie Intertropicale
Professeur A. LARMANDE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Décembre 1954

PAR

TIMSIT ELIE

Interne des Hôpitaux

Né le 7 Février 1923 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. LARMANDE, *Professeur de Clinique Ophtalmologique et Ophalmologie Intertropicale* ..... Président

TOULANT, *Professeur Honoraire de Clinique Ophtalmologique et Ophtalmologie Intertropicale* .....

MONTPELLIER, *Professeur d'Anatomie Pathologique et d'Oncologie humaine et comparée* ..... Juges

HADIDA, *Professeur de Clinique de Dermato-Syphiligraphie* .....

IMPRIMERIE E. IMBERT
ALGER

1954

UNIVERSITÉ D'ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

ANNÉE 1954 - N° 58

CONTRIBUTION A L'ETUDE DES MANIFESTATIONS OCULAIRES DU XERODERMA PIGMENTOSUM

Travail de la Chaire de Clinique Ophtalmologique
et Ophtalmologie Intertropicale
Professeur A. LARMANDE

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement le 9 Décembre 1954

PAR

TIMSIT ELIE

Interne des Hôpitaux

Né le 7 Février 1923 à Alger

MEMBRES DU JURY :

MM. LARMANDE, *Professeur de Clinique Ophtalmologique et Ophalmologie Intertropicale* ..... Président

TOULANT, *Professeur Honoraire de Clinique Ophtalmologique et Ophtalmologie Intertropicale* .....

MONTPELLIER, *Professeur d'Anatomie Pathologique et d'Oncologie humaine et comparée* ..... Juges

HADIDA, *Professeur de Clinique de Dermato-Syphiligraphie* .....

IMPRIMERIE E. IMBERT
ALGER

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE D'ALGER

Doyen	MM. SARROUY (O. ✻, ⚷, I. ✿, O.S.)
Doyens honoraires	LEBLANC (✻, I. ✿)
	LAFFONT (C. ✻, I. ✿, C.S.).
	LEBON (C. ✻, I. ✿).
Assesseur	ROQUES (I. ✿).

PROFESSEURS

Clinique médicale	MM. LEBON (C. ✻, I. ✿)
Clinique des maladies infectieuses	BENHAMOU (C. ✻, I. ✿, O.S.)
Histologie et Embryologie	KEHL (✻, I. ✿).
Chimie biologique et médicale	GRANGAUD (I. ✿).
Matière médicale	FOURMENT (O. ✻, I. ✿, M.A.).
Clinique obstétricale et gynécologique	LAFFONT (C. ✻, I. ✿, C.S.).
Clinique thérapeutique médicale	RAYNAUD R. (A. ✿).
Physiologie	MALMEJAC (✻, I. ✿).
Anatomie pathologique et oncologie humaine et comparée	MONTPELLIER (✻, I. ✿).
Physique médicale	PORTES (O. ✻, I. ✿).
Clinique de dermato-syphiligraphie	HADIDA (A. ✿).
Anatomie	De RIBET (O. ✻, I. ✿).
Clinique médicale et hygiène infantile	SARROUY (O. ✻, ⚷, I. ✿, O.S.)
Clinique ophtalmologique et ophtamologie intertropicale	LARMANDE.
Chimie générale pharmaceutique	N...
Clinique chirurgicale	DUBOUCHER (✻, I. ✿).
Thérapeutique chirurgicale et chirurgie expérimentale	GOINARD (I. ✿).
Hygiène et Clinique des maladies des pays chauds	LACROIX (✻, I. ✿, O.S.).
Hydrologie et Climatologie	GIBERTON (✻, I. ✿).
Pathologie générale et médicale	N...
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOMBARD (✻, I. ✿).
Pharmacie chimique et toxicologie	MONNET (I. ✿).
Clinique de neuro-psychiatrie	MANCEAUX (✻, A. ✿).
Parasitologie et zoologie médicale	MANDOUL (A. ✿).
Médecine légale et médecine du travail	THIODET (✻, I. ✿.
Bactériologie	FABIANI (I. ✿).
Clinique urologique	SABADINI (I. ✿).
Botanique	ROQUES (I. ✿).
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	GIRAUD (✻).
Clinique de phtisiologie	LEVI-VALENSI (✻, A. ✿).
Pathologie chirurgicale	VERGOZ (✻, A. ✿).
Accouchement et Obstétricie sociale	HOUEL (O. ✻, I. ✿).

PROFESSEURS SANS CHAIRE

M. CHARDON (A. ✿), Maître de conférences, Agrégé.
M. CHECHAN (I. ✿), Maître de conférences, Agrégé.
M. JAHIER (I. ✿), Agrégé.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. BENOIT (✻, I. ✿).
COURRIER (O. ✻, I. ✿).
LEBLANC (✻, I. ✿).
ABOULKER (✻, I. ✿).
MM. POROT (✻, I. ✿).
RAYNAUD M. (✻, I. ✿).
WEBER (I. ✿).
TOULANT (O. ✻, I. ✿).

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Pharmacie	MM. COLLET.
Médecine légale et médecine de travail	MICHAUX.

AGREGES

Accouchement	MM. EZES.
Médecine	BOULARD.
	FABREGOULE.
	CHOUSSAT.
Pédiatrie	COMBE.
Chirurgie	BREHANT.
	LAGROT.
	LIARAS (A. ✿).
Anatomie	AUBANIAC.
	BOURGEON (✻, A. ✿, C.S.).
Histologie et Embryologie	N...
Chimie médicale	N...
Anatomie pathologique	LAFFARGUE (A. ✿).
Histoire naturelle pharmaceutique	STANISLAS.
Oto-rhino-laryngologie	N...
Dermato-syphiligraphie	MARILL.
Bactériologie	VARGUES.
Chimie générale pharmaceutique	N...
Neuro-psychiatrie	SUTTER (✻, ⚷).
Ophtalmologie	N...
Odonto-stomatologie	PERI (✻, A. ✿, C.S.).
Parasitologie et zoologie médicale	JACQUEMIN.
Hygiène	N...
Urologie	DUCASSOU.
Electro-Radiologie	TILLIER (✻).

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et selon la tradition d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41542708_0002

A MON PÈRE ET A MA MÈRE,

Je leur dois tout. Par leur exemple et leur affection constante, ils continuent à m'élever et me guider.

A MON FRÈRE,

A MA BELLE-SŒUR,

A TOUS LES MIENS,

A MES AMIS.

A NOTRE MAITRE ET PRÉSIDENT DE THÈSE,

Monsieur le Professeur A. LARMANDE

Professeur de Clinique Ophtalmologique

et Ophtalmologie Intertropicale

Depuis quatre ans nous avons le privilège de travailler sous sa direction. Il a su nous inspirer les sentiments qu'éprouve l'élève pour son Maître : gratitude, admiration fervente, respectueux attachement, dévouement absolu.

Ceux qui ont le bonheur de travailler dans l'atmosphère confiante et ardente de son magnifique service comprendront la sincérité de ces formules.

Puisse l'avenir nous permettre de lui marquer mieux que par des mots notre reconnaissance et notre affection respectueuse.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur TOULANT

Professeur Honoraire de Clinique Ophtalmologique
et Ophtalmologie Intertropicale

Interne dans son service durant de nombreuses années, nous gardons de son enseignement clinique et pratique le souvenir le plus vivace. Il nous a appris l'ophtalmologie et l'art d'être médecin.

L'honneur qu'il nous fait en acceptant d'être notre juge augmente encore les sentiments de respectueuse gratitude que nous le prions d'accepter.

Monsieur le Professeur MONTPELLIER

Professeur de Chaire d'Anatomie Pathologique
et d'Oncologie humaine et comparée

Nous lui sommes profondément reconnaissant de l'accueil généreux qu'il nous a réservé dans son service. Il nous a permis d'étudier ses malades et d'user de ses puissants moyens thérapeutiques.

A la Faculté, il fut, pour nous, un Maître dont l'enseignement clair et précis a facilité notre tâche d'étudiant. Le charme de ses conférences demeure d'excellents souvenirs de notre formation médicale.

Nous le remercions de l'honneur qu'il nous fait en acceptant de faire partie de notre Jury.

Monsieur le Professeur HADIDA

Professeur de Clinique de Dermatologie et Syphiligraphie

Ce travail, que nous lui dédions, n'a pu être réalisé qu'avec sont étroite collaboration et celle de son service. Non seulement les examens, les photographies des malades, mais toutes les techniques, tous les examens nous ont été prodigués sans restriction. C'est chez lui que nous nous sommes inspirés d'une méthode diagnostique particulière que nous avons transposée en Ophtalmologie.

Sa patience et sa sollicitude sont inlassables. Récemment encore, il nous a montré, par ses conseils paternels, qu'il est pour nous plus qu'un Maître bienveillant et indulgent.

Nous sommes heureux de lui exprimer notre infinie gratitude et de l'assurer de notre dévouement affectueux et sincère.

A NOS MAITRES DE LA FACULTÉ

A NOS MAITRES DES HOPITAUX

Durant nos années d'Externat,

Messieurs les Professeurs

Externat 1948	TOULANT LEVI-VALENSI
Externat 1949	AUBRY BENHAMOU
Externat 1950	TOULANT

Durant nos années d'Internat,

Messieurs les Professeurs

Internat 1951	TOULANT
Internat 1952	MANCEAUX BENHAMOU
Internat 1953	TOULANT
Internat 1954	LARMANDE

A Monsieur le Professeur SABADINI

Professeur de Clinique d'Urologie

Il est pour nous un Maître bienveillant. De son enseignement, de sa grande bonté, nous tenons aujourd'hui à le remercier.

A Monsieur le Docteur G. COHEN-SOLAL

A Monsieur le Docteur C. MOLINA

dont les brillantes conférences nous ont mené à l'Externat puis à l'Internat.

Nous leur exprimons notre gratitude, notre vive et sincère amitié.

A Messieurs les Docteurs

ALCAY

LEFRANC

FRIESS

BÉRANGER

TRABUT

A Monsieur STREIT

A Mademoiselle ALINE

INTRODUCTION

Ainsi que le soulignait déjà Rouvière en 1910, dans sa thèse inaugurale, le Xeroderma Pigmentosum n'est pas une maladie aussi rare qu'on le suppose en général.

Durant la seule année 1953, nous avons eu l'occasion d'observer, personnellement, 11 sujets atteints de cette affection, en traitement, les uns dans le service de Dermatologie de M. le Professeur Hadida, les autres au centre anti-cancéreux, dirigé par M. le Professeur Montpellier, et nous nous souvenons avoir vu durant nos stages hospitaliers 3 cas de Xeroderma Pigmentosum, publiés en 1948-1949 (Hadida et Collaborateurs).

Enfin, à la Clinique Ophtalmologique, durant la décade qui s'étend de 1943 à 1953, nous avons pu relever sur le fichier de la Consultation le passage de 9 malades atteints de cette affection.

Ce qui fait un total de 23 cas, dont 20 étudiés par nous à la Clinique Ophtalmologique.

Depuis les premières publications de Kaposi, de nombreux auteurs se sont attachés à préciser les signes cliniques, l'anatomie pathologique, l'étiologie et la pathogénie de cette affection.

Très rapidement, les manifestations oculaires de la maladie ont été signalées. Mais seuls quelques auteurs ont souligné l'importance des signes nerveux, psychiques, somatiques et endocriniens de cette maladie, qui n'est pas seulement une dermatose dystrophique.

Aussi, sur les conseils de notre Maître, le Professeur Larmande, nous nous sommes attaché à étudier les manifestations oculaires du Xeroderma Pigmentosum et à vérifier, en outre, l'existence de signes psychiques et endocriniens sur les 11 malades vus en 1953.

HISTORIQUE

L'histore du Xeroderma Pigmentosum peut être schématisée en trois étapes.

La première étape s'étend sur plus de 30 ans, de 1870 à 1902 :

Elle est marquée par la découverte de la maladie et les hésitations des auteurs à lui donner une dénomination adéquate.

En 1870, Kaposi décrit une affection propre à l'enfant, qu'il publie sous le nom de *Xeroderma ou Peau Parcheminée.*

Se basant sur l'existence d'une pigmentation, de télangiectasies, sur l'évolution fatale vers la cancérisation, il isole cette maladie du cadre diffus des Xerodermies, dermatoses qui englobaient la sclerodermie, l'ichtyose et d'autres affections caractérisées par la sclérose et l'atrophie de la peau, et attribuées à une anomalie du développement ou à un trouble de la nutrition des téguments.

Douze ans plus tard, Kaposi rassemble, dans un mémoire, 10 observations personnelles, insistant sur l'atrophie et la pigmentation, il accole au terme de Xeroderma l'épithète de Pigmentosum.

Entre temps, près de 60 observations sont publiées, en particulier par les auteurs de langue allemande et anglaise, qui proposent différents synonymes, chacun attachant une importance plus ou moins grande à l'un des symptômes.

Dès 1874, Geber, à propos de deux cas typiques, les intitule : « *Une forme rare de nævus* des auteurs ».

En 1877, Taylor groupe sept cas survenus dans la même fratrie sous la dénomination d' « *Angiome pigmentaire et atrophique* ».

Durhing (1878), avec le terme de « *Parchment Skin* », revient à la première appellation de Kaposi.

Crocker, lui oppose une nouvelle désignation : « *Atrophoderma Pigmentosum* ».

Neisser (1883), à la suite d'une étude histologique portant sur deux cas, décrit la maladie sous le nom de « *Lioderma essentialis cum melanosis et telangiectasia* », soulignant ainsi l'amincissement de la peau, la pigmentation et les télangiectasies.

Cette même année, paraît le premier travail français. Il est dû à Vidal, qui rapporte cinq nouveaux cas, dont il fait une étude clinique et histologique. Remarquant combien les dénominations employées jusqu'à ce jour sont insuffisantes pour qualifier cette maladie polymorphe, il propose tout simplement l'étiquette de « *Dermatose de Kaposi* ».

Cependant, dès l'année suivante, Pick présente une malade fortement pigmentée, et, pour ce cas parti-

culier, emploie le terme de « *Mélanose lenticulaire progressive* ».

La maladie est aussi connue sous d'autres noms.

Quinquaud apporte deux nouvelles appellations au Congrès de Dermatologie de Paris de 1889 :« *Maladie pigmentaire épithéliomateuse* » ou « *Lentigo épithéliomateux* ».

Besnier suggère la dénomination d' « *Epithéliomatose pigmentaire* ».

Parallèlement, d'autres auteurs essaient de préciser les lésions histologiques et l'étio-pathogénie de l'affection.

Citons les travaux anatomo-pathologiques de Kaposi, d'Unna, de Pick, de Neisser, de Beck, de Lowenbach.

Les examens portent uniquement sur les lésions cutanées et cherchent à préciser l'origine du pigment, le siège épidermique ou dermique de l'atrophie, la nature des cancers ; les conclusions des auteurs sont parfois contradictoires.

Sur le plan étio-pathogénique, Archambault, dans sa thèse, attribue un rôle important aux causes atmosphériques et à la consanguinité. Chez les parents des malades, Barré relève l'existence d'une « prédisposition cancéreuse ». Adrian souligne la fréquence des mariages consanguins.

Ainsi, dès les premières années, la plupart des observateurs, tout en hésitant sur la nature et la hiérarchie des symptômes, insistent sur la fréquence des tumeurs apparaissant au cours de l'affection, et tendent à intégrer le Xeroderma Pigmentosum dans les DERMATOSES PRÉ-CANCÉREUSES.

La terminologie employée par l'Ecole de Vienne est actuellement la seule utilisée. Le nom de *Xeroderma Pigmentosum* a le mérite d'être consacré par l'usage et il a prévalu sur les 16 appellations suivantes :

— Xeroderma (Hebra Kaposi, 1870) ;

— Nævus de forme rare (Geber, 1877) ;

— Angiome pigmentaire et atrophique (Taylor, 1878) ;

— Xeroderma de Hebra ;

— Parchment Skin (Durhing, 1878) ;

— Xeroderma Pigmentosum (Kaposi, 1882) ;

— Lioderma essentialis cum melanosis et telangiectasia (Neisser, 1883) ;

— Dermatose de Kaposi (Vidal, 1883).

— Atrophoderma pigmentosum (Crocker, 1884).

— Mélanosis lenticularis progressiva (Pick, 1884) ;

— Maladie pigmentaire épithéliomateuse (Quinquaud, 1889) ;

— Xeroderma Pigmentosum tardif (Schwimmer, 1889) ;

— Lentigo épithéliomateux (Quinquaud - Barré, 1889) ;

— Epithéliomatose pigmentaire (Besnier, 1891) ;

— Epithéliomatose pigmentaire vraie (Dalous et Constantin, 1904) ;

— Epithéliomatose pigmentaire type Unna ;

— Heliodermatrophia blastomatogenes (Follmann, 1932).

La deuxième étape s'étend de 1900 à 1932 :

Durant cette période, les observations se multiplient, l'affection est signalée dans tous les pays.

Nous retiendrons seulement les travaux d'ensemble sur le Xeroderma Pigmentosum et ses complications oculaires et la publication des premiers cas nord-africains.

Les complications oculaires du Xeroderma Pigmentosum sont connues dès les premiers travaux de Kaposi, qui note deux fois du « Xerosis » de la cornée. Dans de nombreux cas observés par la suite, la fréquence et la gravité des complications oculaires sont soulignées.

Vidal remarque que les lésions xerodermiques prédominent sur la paupière inférieure, dont le bord libre est ulcéré ou végétant. La blépharite avec chute de cils ou « madarosis de la paupière inférieure » (Quinquaud, Besnier), l'ectropion, sont également fréquemment mentionnés.

Les tumeurs des paupières, de leurs commissures, sont très fréquentes et sont décrites sous le nom de verrues, d'épithéliomas, de cancroïdes, de périthéliome.

Chez plusieurs malades, les lésions oculaires sont si graves qu'elles nécessitent l'énucléation ; la récidive après traitement incomplet est d'ailleurs fréquente (Mc Anderson-Kaelin, Benziger et Heuss-Greeff) ; il s'agit, en effet, de tumeurs malignes, épithéliomas le plus souvent, exceptionnellement mélanosarcomes du globe oculaire.

En 1900, Elschnig, le premier, signale chez une femme de 39 ans atteinte de Xeroderma, une atrophie partielle de l'iris. Altération qui semble excep-

tionnelle, car elle n'a été retrouvée que par quelques auteurs (Max, Lederer, Huerkamp).

En 1901, Greeff étudie les rapports entre le Xeroderma Pigmentosum et les affections oculaires. En 1902, paraît le travail d'Albert Monthus qui classe et schématise les lésions oculaires. Ses observations sont particulièrement intéressantes ; elles comportent, en effet, la plupart des signes associés décrits au cours du Xeroderma Pigmentosum.

L'auteur rapporte le cas de deux sœurs, âgées de 15 et 13 ans ; leurs parents sont cousins germains ; aux dires du père, deux cousines éloignées présentent la même affection.

Chez les deux malades, l'affection a débuté à 14 mois, et lorsqu'elles sont examinées, elles présentent tous les signes cutanés du Xeroderma Pigmentosum parvenu à la phase d'ulcérations et de tumeurs.

Du point de vue oculaire, les paupières, le globe oculaire et ses annexes sont le siège de multiples désordres.

Monthus les ordonne et distingue des lésions palpébrales ou cutanées, simple envahissement topographique de la dermatose, des lésions kérato-conjonctivales qui sont de deux types, des complications mécaniques ou infectieuses banales, non spécifiques, dues à l'ectropion et au distichiasis, des lésions caractéristiques du Xeroderma Pigmentosum, ce sont les taches pigmentées, les télangiectasies de la conjonctive bulbaire et palpébrale, les symblépharons, les tumeurs épibulbaires.

De plus, Monthus, dans ses observations, signale l'existence de troubles généraux et neuro-psychiques. Les deux sœurs souffraient d'un retard staturo-pon-

déral net ; l'aînée a, à 15 ans, une taille de 135 cm et ne pèse que 27 kg ; la cadette, de deux ans plus jeune, mesure 133 cm et pèse 25 kg. Les deux malades ne sont pas encore réglées, n'ont pas de poils au niveau des régions génitales et présentent des anomalies des mains, qui paraissent petites et dégénérées. Du point de vue psychique, l'aînée « n'est pas très intelligente », l'autre sœur a un comportement anormal, de « type infantile ».

Par la suite, de nombreuses publications confirment et précisent les manifestations oculaires observées par Albert Monthus. La plupart insistent sur les symblépharons, les ankyloblépharons conjonctivaux qui immobilisent le globe oculaire (Terterjanz, Velhagen, Frayse, Heine). Ces replis membraneux cicatriciels souvent bilatéraux et symétriques sont décrits dans les différents quadrants de l'œil.

Heine (1906) considère comme caractéristique la bride charnue unissant la portion inféro-externe du limbe au rebord palpébral inférieur et la nomme « Ptérygoïd symblépharon symétrique ».

Ischreyt observe des ponts muqueux tendus entre la conjonctive palpébrale supérieure et le quadrant interne du limbe. Ces brides peuvent aussi unir le limbe aux caroncules lacrymales (Velhagen).

Elles sont parfois circulaires, totales (Terterjanz), et dans un cas de Frayse, le malade peut à peine ouvrir les yeux, car la sclère est en partie soudée aux paupières.

En 1910, paraît la thèse de Rouvière. Aux conclusions fournies par l'étude de ses 4 observations personnelles, il ajoute celles qu'il tire d'une revue d'ensemble de tous les cas typiques publiés depuis 1870, soit au total 192. A la lumière de cette importante

statistique, Rouvière fait une mise au point complète qui reste à la base de tous les travaux parus ultérieurement. Cet auteur décrit les différents aspects cliniques de l'affection ; il insiste surtout sur les signes cutanés et leurs particularités régionales, mais les principales complications oculaires, les signes neurologiques de la maladie ne lui échappent pas.

Il remarque la fréquence, la gravité des tumeurs bulbaires, leur tendance à la récidive; il note aussi la majoration particulière que présentent les signes cutanés au niveau des paupières et des régions voisines (sourcils, pommettes, racine du nez), l'apparition précoce des dégénérescences malignes à ce niveau.

Des troubles nerveux existent chez une de ses malades ; celle-ci, bien qu'âgée de 5 ans, ne sait encore ni parler, ni marcher, et ne peut se maintenir debout sans aide.

Rouvière cite plusieurs observations où des troubles psychiques, des surdi-mutités, des dégénérescences nerveuses sont rapportées (Kaposi, Neisser, Audry), en particulier celle de Greeff, concernant un enfant qui est mort à l'âge de 12 ans, « non de cachexie cancéreuse, mais de sénilité précoce ». Il s'oppose cependant à l'opinion de Leredde qui, dès 1898, à la Société Française de Dermatologie (séance du 10-11-1898), affirmait que les tares nerveuses sont la règle au cours du Xeroderma Pigmentosum, et présentait deux observations où des dégénérescences nerveuses individuelles et familiales étaient évidentes. Pour Rouvière, « les signes caractéristiques du Xeroderma Pigmentosum sont localisés au niveau des téguments » et « il est loin d'être démontré que les

altérations des organes profonds sont spécifiques de cette affection ».

Il admet la consanguinité des parents qu'il retrouve dans une de ses observations personnelles, mais il définit le Xeroderma Pigmentosum comme « une maladie familiale et non héréditaire ».

Se basant sur les descriptions princeps de Kaposi, le Xeroderma Pigmentosum est pour lui une affection spéciale à l'enfance ; il élimine de ce cadre les cas tardifs

Ainsi, en 1910, les principales manifestations cutanées, oculaires et nerveuses de la dermatose de Kaposi étaient connues, leur importance respective n'était pas encore appréciée, la « Xerodermie » restait uniquement une dystrophie cutanée dont l'évolution vers le cancer était fatale.

Malgré le pourcentage élevé de la consanguinité des parents, des cas familiaux, le caractère héréditaire de l'affection était méconnu, les lois de la génétique n'avaient pas encore pénétré dans le domaine médical et on insistait surtout sur l'importance des facteurs étiologiques extrinsèques, la lumière, les infections.

Parmi la floraison de travaux qui se succèdent au cours des années suivantes, les complications oculaires sont étudiées à nouveau par Max (1912). qui décrit une atrophie de l'iris chez l'homme.

En France, Sulzer (1913) reprend la classification de Monthus ; il y ajoute deux signes : les infiltrations cellulo-vasculaires du limbe d'aspect phlycténoïde, les néoplasies primitives de la cornée. Elles peuvent être diffuses ou nodulaires, circonscrites, « en perles », enchassées dans l'épaisseur de la cornée.

En 1920, Montpellier d'une part, Nicolle et Cuenod d'autre part, publient les onze premiers cas de Xeroderma Pigmentosum observés en Afrique du Nord. Ch. Nicolle, en collaboration avec plusieurs auteurs tunisiens et deux algériens, Montpellier et Parrot, groupe les quinze cas de Xeroderma Pigmentosum découverts au cours des seize années précédentes. Ces premières observations nord-africaines sont commentées par Ch. Nicolle. L'auteur remarque que l'affection est méconnue. Le nombre de sujets atteints serait en réalité beaucoup plus élevé, mais « tant que la maladie ne frappe que le tégument externe, les parents sont peu portés à s'en inquiéter en milieu indigène; ils consultent le médecin dès que paraissent les complications oculaires si fréquentes ». Ce fait explique la position privilégiée des oculistes qui voient la majorité des malades. Ceux-ci sont pour la plupart des indigènes ; ainsi, contrairement à la doctrine classique, l'algérien n'est pas immunisé contre le cancer.

Un point est à noter : presque tous les malades proviennent de la même région, au nord du pays ; une carte publiée par l'auteur précise les foyers tunisiens du Xeroderma Pigmentosum.

En terminant, Ch. Nicolle souligne l'importance théorique que présente l'affection. Il rapproche les néoplasies du Xeroderma Pigmentosum des cancers cutanés expérimentaux déclenchés par le goudron et les rayons X et insiste sur le rôle de la lumière. « Si l'apparition des lésions suit la tache de son, c'est bien que le cancer est lui-même la conséquence de l'action de radiations lumineuses sur les cellules épithéliales, ou bien que le traumatisme particulier qu'elles déterminent les rend sensibles à l'action d'un

virus cancéreux, soit extérieur, soit répandu déjà, mais encore inopérant dans l'organisme ».

Durant les années suivantes, Junès s'attache à relever tous les cas de Xeroderma Pigmentosum en Tunisie et totalise, en 1930, 22 malades. Il étudie particulièrement les manifestations oculaires, qui sont pratiquement constantes dans les observations nord-africaines.

Pour cet auteur, la lumière n'est pas le seul facteur étiologique : « ne fait pas de Xeroderma Pigmentosum qui veut » ; l'apparition du Xeroderma Pigmentosum serait pour Junès favorisée par l'hérédo-syphylis.

En 1931, trois cas marocains sont signalés par Blanc, Lepinay et Piétri.

A PARTIR DE 1932, UNE NOUVELLE ÉTAPE S'OUVRE DANS L'ÉTUDE DU XERODERMA PIGMENTOSUM.

Les observations sont suffisamment nombreuses pour qu'une vue d'ensemble de l'affection puisse être dégagée.

La maladie sort du cadre de la spécialité ; non seulement des dermatologistes ou des oculistes s'y intéressent, mais aussi des généticiens, des neuro-psychiâtres, des cancérologues.

Trois publications importantes parues en 1933 marquent ce tournant : elles sont dues à Cockayne, de Sanctis et Cacchione, Roffo.

Cockayne, étudiant 50 cas familiaux de Xeroderma Pigmentosum, confirme les conclusions ébauchées déjà par Adrian en 1906, Siemens et Kohn en 1925. L'affection est héréditaire ; elle apparaît plus fréquemment chez des enfants issus de mariages consanguins.

Les taches pigmentées à type d'éphélides, les télangiectasies, les anomalies cutanées, qui peuvent exister chez les ascendants ou les collatéraux des malades sont des formes frustes de la maladie. Le gène pathologique paraît incomplètement récessif et semble lié au chromosome sexuel.

Par la suite, plusieurs auteurs reprennent l'étude génétique du Xeroderma Pigmentosum.

Madge Macklin (1936) se fonde sur les 460 observations parues jusqu'à ce jour, 170 seulement lui paraissent utilisables ; par une étude statistique et biométrique, l'auteur démontre que la maladie se transmet suivant un mode récessif simple.

Ces vues semblent confirmées par Touraine ; dans l'article de l'Encyclopédie Médico-Chirurgicale consacré aux Dermatoses congénitales et rédigé en 1941, il classe la maladie parmi les affections héréditaires « à récessivité simple indiscutable ».

Cependant, le mode de transmission de la maladie est encore controversé.

C'est ainsi qu'en 1945, Mme Macklin se rallie à l'opinion de Cockayne et Haldane ; elle admet une récessivité partiellement liée au sexe.

Pour Anderson et Begg (1948), le Xeroderma Pigmentosum est certainement héréditaire ; il se transmet suivant un mode récessif, mais les manifestations pathologiques varient suivant la constitution génétique du sujet, son sexe et en fonction du milieu ambiant.

Quoi qu'il en soit, en 1952-53, l'affection est classée parmi les génodermatoses (Lamy, 1952 - Degos : Traité de Dermatologie, 1953).

Durant la même année 1933, un autre aspect de la maladie est souligné pour la première fois par

deux neuropsychiâtres italiens, De Sanctis et Cacchione.

Avant eux, plusieurs auteurs notent l'association du Xeroderma Pigmentosum à des signes nerveux ou endocriniens.

Les signes nerveux sont connus depuis très longtemps (Leredde, Geber, Niesser, Rouvière). Siemens et Kohn, dans leur statistique de 1925, relèvent fréquemment des signes de dégénérescence : surdi-mutité, crétinisme, malformations des extrémités.

Les signes endocriniens sont soupçonnés à la suite des contributions anatomiques d'Ajello (1931) de Follmann (1932), qui pratiquent les premières autopsies complètes de malades atteints de Xeroderma Pigmentosum. Ces auteurs trouvent au niveau du système endocrinien, principalement de l'hypophyse, du corps thyroïde, du thymus, des ovaires, des surrénales, des lésions subinvolutives à type d'hypotrophie et d'atrophie.

En 1933, les trois ordres de signes cutanés, endocriniens, nerveux, se retrouvent associés chez les mêmes malades.

De Sanctis et Cacchione les groupent sous le nom d' « *idiotie xerodermique* ».

Ils présentent trois frères issus de parents consanguins et âgés respectivement de 13, 11 et 7 ans. Chez ces trois malades, existe un « syndrome neuro-ectodermique complexe ». Les sujets présentent, en effet, un Xeroderma Pigmentosum, une absence totale ou une aplasie des testicules, un retard important de la croissance avec hypotrophie staturo-pondérale considérable, et des stigmates de débilité mentale profonde (instabilité psycho-motrice, absence du lan-

gage, parésie des membres inférieurs, énurésie, troubles du comportement et de l'affectivité). L'autopsie du frère aîné montre un cerveau de petite taille, dont le poids est égal à 850 grammes ; les circonvolutions sont « uniformément rapetissées ». L'examen histologique de l'encéphale révèle l'existence d'une atrophie diffuse de type sénile avec capillarite et périartérite, prolifération de la névroglie ; les lésions atrophiques prédominent au niveau du cortex des lobes temporo-frontaux. Les auteurs isolent ce syndrome des autres débilités mentales infantiles et de la sclérose tubéreuse de Bourneville où existent aussi des symptômes cutanés et neuro-psychiques. Pour eux, l'idiotie xerodermique est un syndrome neuro-ectodermique congénital, dû à une sénilité précoce du système nerveux et des téguments. Par la suite, quelques auteurs seulement se penchent sur cet aspect du problème. Silberstein (1938) rapporte l'observation de deux frères chez qui les épreuves de Binet et Simon, les autres tests psychométriques confirment l'existence d'une oligophrénie. Mitsuda (1940) publie 5 nouveaux cas, dont 4 dans la même fratrie. Elsasser, Freusberg et Thieml, en 1950, observent un enfant de 16 ans, qui présente aussi un Xeroderma Pigmentosum associé à un infantilisme. La pneumo-encéphalographie montre d'après Elsasser une « dilatation des ventricules cérébraux et des citernes basilaires », les lésions du Xeroderma Pigmentosum siègeraient au niveau de la région diencéphalo-hypophysaire.

En 1952, au Congrès de Dermatologie de Nancy, Touraine classe le Xeroderma Pigmentosum parmi les génodermatoses polydysplasiques. Il ne s'agit donc pas de la maladie d'un feuillet particulier, l'ectoder-

me, mais d'une dysembryoplasie complexe qui touche tous les tissus embryonnaires en même « phase de sensibilité tératogénique ».

Les cancérologues s'intéressent aussi à la maladie. En 1933, au premier Congrès International de la Lumière, tenu à Wiesbaden, Roffo montre que les rayons ultra-violets entraînent des modifications chimiques de la peau ; corps muqueux et basal répondent à cette agression.

L'action actinique des rayons ultra-violets est surtout nette pour deux groupes de longueur d'onde : 2.967 (la plus active) à 2.537 angstrôms.

Ces radiations de courte longueur d'onde déclanchent la pigmentogénèse au niveau de la peau et l'accumulation de cholestérol. Cette dernière substance est photosensibilisatrice et joue un rôle dans l'étiologie des cancers cutanés. Plusieurs auteurs étudient alors l'action des rayonnements de différente nature sur les téguments de sujets atteints de Xeroderma Pigmentosum (Ramel, Lynch, Bell et Rothnem, Berlin, Jausion) et recherchent la substance photosensibilisatrice (Margarot, Usuba, Montpellier, Lefranc, Streit), soit dans les urines, soit au niveau de la peau.

Bien que leurs conclusions ne soient pas encore définitives, l'étude expérimentale de cette affection et des cancers cutanés en général, montre l'importance des facteurs extrinsèques : intempéries, irritations chroniques, lumière dans le déclenchement du cancer sur un terrain particulier, pré-cancéreux.

Au cours de ces dernières années, les documents cliniques continuent à s'accumuler.

Les complications oculaires du Xeroderma Pigmentosum sont à nouveau envisagées dans les revues gé-

nérales d'Alajmo (1932), Hermans (1934), Viallefont (1935), Reese (1943).

Le Xeroderma Pigmentosum est découvert chez des nègres (Lowenthal et Trowel 1938, King et Hamilton 1940).

De nouvelles thérapeutiques sont expérimentées ; Gougerot se fonde sur l'analogie des lésions du Xeroderma Pigmentosum avec celles des radiodermites et propose la vitaminothérapie P.P. à hautes doses. Il souligne les bons effets des rayons Bucky sur les épithéliomas du globe oculaire (1941).

Magni (1950), chez trois malades, utilise aussi une technique voisine et obtient des « résultats spectaculaires » avec la plésio-roentgenthérapie des néoplasies kérato-conjonctivales.

En Algérie, la « chronique du Xeroderma Pigmentosum » se poursuit. Lombard, Montpellier, Bartoli et Chiapponi donnent le 8e cas publié en 1934. En 1939, Lefranc apporte le 9e cas ; pour cet auteur, une carence ou une intoxication alimentaire explique la fréquence du Xeroderma Pigmentosum en Afrique du Nord.

Une nouvelle observation, avec une étude particulière des lésions oculaires, est publiée en 1941 par Toulant, Gauthier, Mlle Perrin.

En deux ans, de 1948 à 1949, Hadida et ses Collaborateurs apportent 6 nouvelles observations ; toutes concernent des indigènes originaires pour la plupart du département de Constantine, les lésions oculaires sont constamment retrouvées.

En 1951, Gauthier et Lefranc publient une revue d'ensemble sur 8 cas algériens observés depuis 5 ans. Ils insistent sur la fréquence des tumeurs malignes

de l'œil, l'importance séméiologique de la photophobie, et soulignent la relative rareté des cas familiaux : « sur 38 cas relevés dans la littérature, 9 cas familiaux, 23 sans renseignements, 2 sans atteinte familiale ».

Les garçons sont plus souvent atteints que les filles, dans une proportion voisine de trois contre un.

Ils constatent la prédominance du Xeroderma Pigmentosum dans certaines régions d'Algérie : tous leurs malades proviennent aussi du département de Constantine. Pour expliquer ce fait, ils invoquent la présence dans l'alimentation d'une substance photosensibilisatrice ou une carence en vitamines.

La dernière publication qui clôt à ce jour le chapitre historique est algérienne. Elle date de janvier 1953. Elle est due à Marill, Hamimed et Saingery, qui présentent quatre malades. De ce travail, un certain nombre de points doivent être retenus :

Tous les malades sont originaires du département de Constantine, trois sur quatre sont du sexe masculin, deux cas sont familiaux.

L'âge des sujets varie de 6 à 30 ans ; les lésions qu'ils présentent sont classiques, mais ont un certain intérêt en raison de leurs différents aspects cliniques.

*
**

Les lésions dermatologiques du Xeroderma Pigmentosum étant aujourd'hui bien connues, nous nous bornerons à un rappel clinique et anatomo-pathologique, pour envisager surtout les troubles neuro-psychiques et l'aspect ophtalmologique de la maladie.

Nous étudierons ensuite l'étiologie de la maladie, avec ses conditions particulières en Algérie, puis passerons en revue les différentes pathogénies, pour terminer enfin par le traitement.

CLINIQUE

1° — Les Altérations cutanées.

2° — Les troubles psychiques et somatiques.

3° — Les manifestations oculaires.

Les Altérations cutanées.

Les manifestations cutanées du Xeroderma Pigmentosum sont bien connues depuis la description classique de Kaposi. Elles apparaissent par poussées successives, créant des lésions de plus en plus graves. Du point de vue dermatologique, l'évolution de l'affection peut être divisée en trois stades : stade d'érythème et de pigmentation, stade d'atrophie et de remaniements vasculaires, stade d'épithéliomatisation.

1er STADE, D'ÉRYTHÈME ET DE PIGMENTATION.

Les sympômes initiaux sont très précoces, survenant dès la première enfance. Aussi est-ce généralement par l'interrogatoire des parents que l'on apprend le mode de début banal, semble-t-il, d'une affection aussi grave. Chez des enfants d'un ou deux ans, parfois plus jeunes, souvent après une exposition au soleil, apparaît une dermite qui atteint électivement les régions découvertes: le visage, la nuque, le décolleté, la poitrine « jusqu'à hauteur de la 3e côte » (Kaposi), la face dorsale des mains et des avant-bras,

les jambes. Elle se compose, à cette période, de taches ou de nappes érythémateuses, parfois d'un œdème rouge, ou d'éruptions vésiculo-bulleuses qui ressemblent à des lésions inflammatoires bénignes. Mais l'érythème est long à disparaître, il récidive et s'accentue après chaque exposition au soleil, les vésicules s'infectent, formant des croûtes impétigineuses qui laissent après leur chute des macules brunes.

Rapidement, une pigmentation se constitue. Les taches pigmentées ont, le plus habituellement, l'aspect d'éphélides ou de lentigos. Punctiformes ou lenticulaires, rarement plus grandes, ces taches pigmentées ont des contours irréguliers, souvent polycycliques par coalescence de plusieurs éléments, elles sont planes ou légèrement saillantes ; leur coloration est variable, jaunâtre, chamois, brune, ou franchement noire ; quand la tache est profonde, dermique, elle peut avoir une coloration bleutée.

Les taches se multiplient, s'élargissent, prenant progressivement des proportions anormales et envahissent parfois les muqueuses labiales et conjonctivales. En même temps, des îlots d'atrophie blanche apparaissent entre les zones de peau pigmentées ; succédant aux lésions érythémateuses, vésiculo-bulleuses ou impétigineuses, ils annoncent la seconde phase de la maladie :

2e STADE, D'ATROPHIE ET D'ALTÉRATIONS VASCULAIRES.

Peu à peu la peau s'atrophie, prend l'aspect sénile. L'épiderme devient mince, sec, luisant, marbré, parcheminé ; lisse en certains points, craquelé en d'autres, parfois soulevé en squames lamelleuses ; il se plisse difficilement, il est rétracté et adhère fortement aux tissus sous-jacents. Des îlots xerodermi-

ques roses ou blanc-nacré, «semblables à des cicatrices de variole » (Kaposi), forment de petits points blancs déprimés, ou s'étalent en plaques plus larges, creuses, rugueuses au palper, « gaufrées » (Rouvière), et atteignent non seulement les régions pigmentées, mais également les territoires non pigmentés.

A l'atrophie s'associent des troubles vasculaires ; la face et les extrémités sont érythrosiques ou érytro-cyanotiques. Olivier et Roumagnac ont signalé, dans un cas, une véritable acrocyanose. Des télangiectasies dessinant de fines arborisations vasculaires, linéaires ou étoilées, des points rubis, des angiomes plans ou tubéreux, strient et ponctuent les téguments, prédominant au niveau ou à la périphérie des plages d'atrophie.

Toutes ces lésions s'associent à des degrés variables. Elles peuvent envahir le corps entier, mais elles prédominent aux régions découvertes dont les téguments érythémateux, semés de taches pigmentées, d'îlots atrophiques, de télangiectasies, d'angiomes, ressemblent à des téguments atteints de radiodermite. La peau a cet aspect « étrange, multicolore, bigarré » (Besnier et Doyon), « bariolé » (Sulzer), sur lequel insistent tous les auteurs.

Au niveau de la face, les lésions sont particulièrement exubérantes, la rétraction cutanée est assez forte pour éverser les paupières inférieures, créer un ectropion et engendrer par la suite une conjonctivite ou une kératite. Le nez est aminci, effilé par le processus atrophique. Les lèvres sont fendues, sèches ; leur muqueuse est plissée et se détache en fines squames ; aux commissures, on note des rhagades. L'atrésie orificielle est parfois si importante, les douleurs provoquées par « cet eczéma orbiculaire

fendillé des lèvres » (Quinquaud) sont telles, que le malade ne peut ouvrir complètement la bouche et éprouve d'importantes difficultés à s'exprimer ou à s'alimenter.

Des lésions de surinfection viennent se greffer et, dans certaines formes graves, le faciès avec l'ectropion des paupières, l'amincissement du nez, la destruction des lèvres, les zones bigarrées d'atrophie cicatricielle et de pigmentation, rappelle celui des lupiques ou des grands brûlés de la face (voir fig. 1).

Les deux premières périodes ont pour Taylor une évolution moyenne de deux ans et, à la phase d'atrophie, succède un processus de dégénérescence. C'est le

3e STADE, DE CANCÉRISATION.

Selon Francoz, les tumeurs naissent à partir de lésions pigmentées. « Sur une ou plusieurs des taches pigmentaires, de préférence sur les plus anciennes, c'est-à-dire les plus larges et les plus foncées en couleur, on voit apparaître de petites saillies verruqueuses ». En fait, le processus néoplasique se développe avec une égale fréquence en dehors des éléments pigmentés.

Les tumeurs sont habituellement des épithéliomas. Elles peuvent apparaître au cou, aux mains, mais se localisent surtout à la face où elles sont parfois très nombreuses (20 dans une observation de Gougerot). Les sièges électifs sont le bord libre des paupières, le canthus externe, les ailes du nez, le sillon naso-génien, le pourtour des lèvres. Les muqueuses conjonctivales et labiales, exceptionnellement linguales (obs. de Kaposi, de Froboes, de Lowenthal et Trowel), peu-

vent être également envahies. Au début, il s'agit d'érosions lenticulaires ou de minimes excroissances à peine perceptibles au palper attentif. Les excroissances sont recouvertes d'un enduit croûteux ou verruqueux qui, arraché, laisse à nu une surface saignottante, bourgeonnante ou ulcérée. Certaines de ces lésions se cicatrisent spontanément, mais le processus de dégénérescence n'en subsiste pas moins, comme le montrent les examens histologiques pratiqués à ce stade. Plus souvent, surtout au niveau des zones cutanéo-muqueuses, ainsi qu'au niveau du pavillon des oreilles, les épithéliomas évoluent, atteignant dans certains cas des proportions monstrueuses.

Sur le plan clinique, on retrouve les trois grandes formes classiques des épithéliomas cutanés, qui peuvent coexister ou se succéder chez le même malade. Ce sont les formes planes, peu évolutives, qui revêtent le plus fréquemment l'aspect de l'épithélioma plan cicatriciel, avec sa bordure perlée caractéristique ou d'épithélioma scléro-dermiforme, formant une plaque nacrée, enchâssée dans l'épiderme, plus rarement celui d'épithélioma pagétoïde, simulant un eczéma érythémato-squameux. Des formes saillantes, nodulaires, végétantes, verruqueuses, peuvent aussi apparaître ; dans ce cas, l'évolution est plus rapide et l'examen histologique montre qu'il s'agit aussi fréquemment d'épithélioma baso que spinocellulaire. Enfin, les formes ulcérées sont de beaucoup les plus évolutives et les plus graves, prenant souvent l'aspect d'épithélioma térébrant. Des mutilations considérables peuvent en être la conséquence, car ces tumeurs envahissent les tissus sous-jacents, les cartilages, les os (observations de Kaposi, de Vidal, de Nicolle et Conseil, de Marill). Chez un de nos malades (observation VII), le processus dégénératif

avait détruit le frontal, les os propres du nez ; le maxillaire inférieur gauche, la clavicule droite étaient aussi envahis. Chez une autre malade (observation VIII), les cavités nasales étaient complètement détruites (fig. 2, 3, 4, 5).

Dans certains cas, ces épithéliomas sont pigmentés, sans pour cela revêtir la gravité pronostique du nævo carcinome. Il faut signaler, à ce propos, la rareté du melanoblastome malin (un cas de Simmonet), au cours d'une affection où il existe un tel remaniement pigmentaire.

L'absence de métastases viscérales est habituelle. Des métastases ganglionnaires sont par contre possibles, en particulier lorsque les néoplasmes siègent au voisinage des muqueuses labiales, oculaires; les ganglions parotidiens, sous-maxillaires, sous-mentaux sont fréquemment augmentés de volume, durs (observations de Kaposi, d'Arnozan, de Nicolas et Massia, de Lombard et ses Collaborateurs, de Simmonet, de Saebo). Chez deux de nos malades, les ganglions sous-mentaux et la chaîne cervicale superficielle apparaissaient cliniquement envahis, mais nous n'avons pu obtenir de vérification histologique (observations IV et IX).

Exceptionnellement, on a pu citer d'autres manifestations néoplasiques bénignes ou malignes, isolées ou associées aux épithéliomas :

— Sarcome (observations de Geber, Leimann, Lamborelle, Klein, citées par Rouvière).

— Sarcome à cellules polymorphes (Follmann, Berjillos del Rio).

— « Sarcome de la trame ganglionnaire » avec métastase intracranienne au niveau de la région

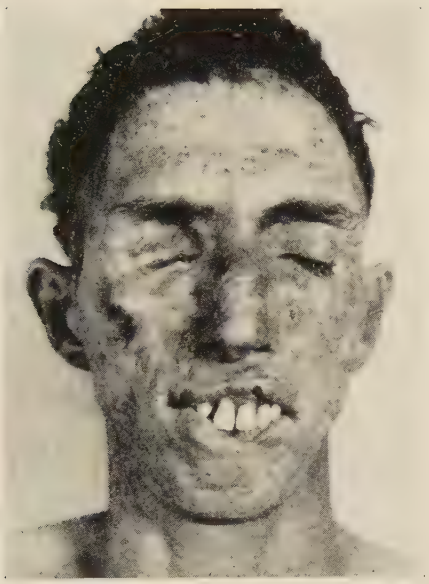

Fig. 1. - Xeroderma Pigmentosum

Fig. 2. - Xeroderma Pigmentosum

Fig. 3. - Xeroderma Pigmentosum

Fig. 4. - Xeroderma Pigmentosum

Fig. 5. - Xeroderma Pigmentosum

Fig. 8. - *Infantitisme harmonieux*
chez une jeune fille de 15 ans (obs. IX)

bulbo-protubérantielle (observation de Thomas et Collaborateurs).

— Angiome (Kaposi),

— Angiomyone (Taylor),

— Angioendothéliome (Hadida, d'Eshougues et Morère),

— Mélanoblastome malin (Simmonet),

— Mélanosarcome avec métastase hépathique (Foeldvari),

— Mélanoneurinome (Merenlender),

— « Blastomatose multiple » associant différents types histologiques de tumeurs malignes, cancroïdes kératinisés, sarcome fusocellulaire (Froboes). Ces tumeurs peuvent alors s'accompagner de métastases viscérales (Kaposi, Froboes, Thomas et Collaborateurs).

L'évolution de l'affection et progressive. Elle se fait par poussées saisonnières au printemps, à l'automne, suivies, en règle, de périodes d'accalmie en hiver. « L'influence des rayons lumineux du soleil est nette, et l'affection pourrait être rangée dans le groupe des lucites par photosensibilisation » (Degos). En l'absence de traitement, la durée de survie ne dépasse pas, classiquement, une vingtaine d'années (Kaposi, Rouvière). Beaucoup de sujets meurent prématurément, du fait de l'évolution rapide des épithéliomas, des récidives. La mort survient dans la cachexie, ou à la suite de complications : hémorragies, méningites secondaires aux destructions néoplasiques des orbites, des cavités nasales. Certains malades atteignent cependant l'âge adulte ou la vieillesse, l'épithéliomatose apparaissant tardivement ou évoluant très lentement : malade de Lazaresco (âgée

de 70 ans), de Junes et Buckwell (60 ans), de Mawas et Bailliart (45 ans), malades de Max (frère et sœur âgés respectivement de 38 et 48 ans), de Saebo (27 et 32 ans), de Cuenod et Blanc (30 ans), de Reese (37 ans), malades d'Anderson et Begg, comprenant une fratrie de 3 frères âgés de 50, 36 et 32 ans et de 2 sœurs âgées de 40 et 34 ans. Deux de nos malades ont respectivement 30 et 37 ans (observations IV et VIII).

FORMES CLINIQUES.

La maladie est remarquablement monotone dans ses manifestations cutanées. Des formes symptomatiques ont été cependant décrites suivant l'intensité des lésions, leurs particularités régionales, leur groupement.

La pigmentation peut être très intense, diffuse, parfois même généralisée, couvrant les régions habituellement respectées, l'abdomen, le dos, les surfaces palmaires (observations Gougerot et Tillié, Laugier, observation personnelle n° IX). A l'inverse, la pigmentation peut être très discrète, n'atteignant que l'extrémité des membres ; elle peut être même absente (Archambault, Rouvière).

L'atrophie constitue parfois la lésion prédominante ; chez plusieurs de nos malades, seules les parties découvertes sont pigmentées ; par contre, un pointillé atrophique existe sur tout le corps.

Les formes évolutives présentent un plus grand intérêt, en raison du pronostic qui s'y attache.

Habituellement, la maladie de Kaposi apparaît dans la première enfance et la dégénérescence cancéreuse est très précoce, vers 7-8 ans. La maladie peut débuter à l'âge adulte. Ces formes tardives du Xero-

derma Pigmentosum sont en général frustes, relativement bénignes. L'évolution vers le cancer se fait plus lentement. Décrit par Schwimmer, le Xeroderma Pigmentosum tardif est admis par de très nombreux auteurs (Francoz, Cockayne, Anderson et Begg, Vachon, Francis Da Cruz Sobral). Dans d'autres cas, l'affection existe dès les premiers mois de la vie (Junès, Lefranc, Lamborelle) ; le pronostic semble plus grave.

Suivant les différentes observations publiées, quatre formes évolutives de la maladie pourraient être distinguées :

La forme aiguë, très précoce : elle apparaît dès la naissance (cas de Chaves) ou dans les premiers mois de la vie et évolue très rapidement pour atteindre en un an le stade de dégénérescence.

La forme subaiguë semble constituer le type habituel en Europe et en Afrique du Nord. Elle débute à 1 ou 2 ans et dégénère vers 7 ou 8 ans.

La forme chronique se constitue plus ou moins lentement ; la pigmentation pouvant cependant être très précoce (cas de Saebo). Elle réalise un Xeroderma Pigmentosum « of mild type » (Anderson et Begg) ; les productions néoplasiques sont peu nombreuses, relativement bénignes et permettent une survie prolongée.

Les formes tardives apparaissent à l'âge adulte ou même dans l'extrême vieillesse. Pour certains auteurs, elles s'apparenteraient à la Keratose sénile de Dubreuilh, à la « maladie des marins » de Unna. Les caractères cliniques et anatomiques de ces dermatoses apparaissent en effet très voisins des manifes-

tations cutanées du Xeroderma Pigmentosum. Audry et Rouvière s'opposent à ces dernières conceptions. Ils rejettent le diagnostic de Xeroderma Pigmentosum tardif en se fondant sur deux arguments : d'une part, la maladie décrite par Kaposi est spéciale à l'enfance ; d'autre part, l'épithélioma est secondaire et ne représente pas la lésion essentielle de la Xerodermie. En fait, le Xeroderma Pigmentosum peut apparaître tardivement. Cette éventualité a été confirmée par de trop nombreux auteurs pour être mise en doute. Plus que les lésions cutanées qui ne semblent pas spécifiques, ce sont surtout les signes associés psychiques et somatiques, l'atteinte oculaire et des facteurs étiologiques particuliers qui permettent d'individualiser l'affection.

Du point de vue dermatologique, le diagnostic de Xeroderma Pigmentosum s'impose. Tous les malades ont, en effet, un aspect identique. L'atrophie, les télangiectasies, les tumeurs ulcérées ou bourgeonnantes, le début dans l'enfance sont caractéristiques.

Le diagnostic de radiodermite ne peut être retenu après un simple interrogatoire.

La poïkilodermie atrophiante de Petges-Jacobi réalise également un aspect bigarré, fait d'érythème pigmenté atrophiant disposé en réseau avec télangiectasies; mais c'est une affection de l'adulte dont les lésions sont localisées, asymétriques et ne dégénèrent pratiquement jamais.

Il est classique d'envisager le diagnostic différentiel avec la sclérodermie généralisée, la lèpre maculeuse, la pigmentation arsénicale, l'urticaire pigmentaire, l'hydroa vacciniforme. En réalité, jamais, dans ces affections, on ne trouve un aspect aussi bigarré, aussi bariolé que dans le Xeroderma Pigmentosum.

Dans certains cas, on a pu discuter également une lentiginose profuse, des éphélides généralisées. En fait, ces affections ne posent pas de problème diagnostique, mais on peut, par contre, envisager leur parenté nosologique avec le Xeroderma Pigmentosum.

Pour Cockayne, Ito, Anderson et Begg, les nævi pigmentés observés chez les collatéraux des sujets atteints de Xeroderma Pigmentosum constituent une manifestation bénigne hétérozygotique de la maladie, et les trois affections sont groupées par de nombreux auteurs, Ducastel, Gougerot, entre autres, dans le cadre des maladies nævriques.

Les troubles psychiques et somatiques.

Les troubles mentaux et les anomalies du développement qui accompagnent le Xeroderma Pigmentosum ne sont mentionnés dans aucun traité classique de dermatologie, à l'exception de celui publié par Mac Leod en 1920. Cependant, cette affection déborde largement du cadre de la pathologie cutanée et peut comporter, entre autres, un retard psychique, des troubles nerveux, des anomalies somatiques.

Le retard psychique.

Dans plusieurs observations anciennes, le retard psychique est noté incidemment. Certains malades ont une intelligence rudimentaire (Audry), d'autres sont complètement idiots (Neisser) ; quelques-uns présentent de l'irritabilité (Stout), de la mélancolie (Vignolo Lutati), ou de l'apathie (Canright). Une malade de Monthus « n'est pas très intelligente », l'autre est infantile. Chez un autre encore, l'acuité visuelle est impossible à prendre en raison du « psychisme » (Toulant, Gauthier, Perrin).

Les troubles nerveux.

Les troubles nerveux sont assez fréquents. Une malade de Kaposi est sourde et muette. Une enfant de 5 ans, observée par Rouvière, ne peut marcher et se tenir debout.

La surdi-mutité, le crétinisme, l'aphasie, sont très souvent notés par Siemens et Kohn.

Les anomalies somatiques et les troubles du développement.

L'attention des auteurs est davantage attirée par les anomalies somatiques, les malformations congénitales existant au niveau des extrémités, de l'appareil génito-urinaire.

Au niveau des doigts, Gagey, cité par Rouvière, note un arrêt du développement avec ankylose osseuse ; Nicolle relève la déformation des orteils d'un de ses malades par absence congénitale des phalanges. Les deux malades de Monthus ont des mains « particulièrement petites et dégénérées ».

Les anomalies de l'appareil génito-urinaire sont surtout caractéristiques chez l'homme. Chez plusieurs malades, le scrotum est petit, les testicules peu volumineux ou absents, n'ayant pas effectué leur migration normale. Chez un malade observé par Olivier et Roumagnac existe un hypospadias. Chez la femme, plusieurs auteurs signalent des troubles de la menstruation, les règles sont irrégulières, peu abondantes ou absentes chez plusieurs jeunes filles de 13 à 16 ans.

Les troubles du développement sont importants. White décrit une fille de 11 ans, de petite taille, un

garçon de 17 ans, dont le développement est celui d'un enfant de 12 ans. L'aspect chétif, malingre, hypotrophique des malades, le retard de dentition, de la marche, sont notés par plusieurs auteurs.

Classiquement, ces anomalies n'apparaissent qu'isolément et sont considérées comme une simple coïncidence. « Tous ces malades paraissent aussi bien doués que leurs camarades du même âge. Parfois leur instruction est retardée par l'intensité des lésions qui empêchent le malade de fréquenter l'école » (Rouvière). Leredde s'oppose à cette conception et admet que les tares nerveuses sont la règle.

En 1933, tous ces troubles sont groupés par De Sanctis et Cacchione, qui décrivent l'IDIOTIE XERODERMIQUE. Par la suite, Silberstein (1938), Mitsuda (1940), Touraine (1941), Elsässer et ses Collaborateurs (1950), confirment l'existence plus ou moins manifeste d'un syndrome neuro-endocrinien associé au Xeroderma Pigmentosum.

Cette association n'est pas fortuite. Sur 286 cas de Xeroderma Pigmentosum publiés de 1921 à 1944, Elsässer, Thieml et Freusberg retrouvent 41 fois diverses dysplasies à type de retard psychique, d'arriération mentale, de troubles de la parole, d'hypoplasie testiculaire et nanisme harmonieux, soit dans environ 15 % des cas.

Sur 11 malades observés par nous en 1953, nous avons recherché systématiquement ces anomalies. Pour explorer le psychisme de nos malades, ayant un mode de vie, des concepts différents de l'européen, nous n'avons pu utiliser les tests psychométriques de Binet et Simon ou de Terman. Cependant, l'emploi de tests visuels et manuels, et surtout l'étude

de leur comportement habituel, nous ont permis de relever chez 11 malades :

— 3 idioties profondes (observations I, II, III) ;

— 4 débilités mentales importantes (observations V, VI, X, XI) ;

— 2 débilités mentales plus discrètes (observations IV, IX) ;

— 1 cas de bradypsychie (observation VIII) ;

— 1 seul ayant un psychisme et un comportement normaux (observation VII).

Ces anomalies psychiques s'accompagnent des stigmates habituels de l'idiotie : l'énurésie, l'absence de propreté, le défaut d'attention, l'absence de vocabulaire réduit à quelques mots ou même à des cris dans les formes les plus graves. Des troubles de l'affectivité et du comportement existent aussi. En particulier, nos malades sont très craintifs, repliés sur eux-mêmes, ils montrent une certaine hostilité lors des examens, des soins. Cette crainte et cette hostilité, ce manque de coopération sont aussi notés par Silberstein chez deux frères qui sont « apprehensive, uncooperative », et par Vigne et Lombard, qui relèvent « le caractère inquiet et sournois » de leur petit malade.

A l'exception d'une certaine maladresse des mouvements, avec légère incoordination motrice, une brusquerie des gestes, dues probablement à l'instabilité psychomotrice de l'idiotie, nous n'avons pas retrouvé chez nos malades les troubles nerveux signalés par De Sanctis et Cacchione, Silberstein, Elsässer : la diminution des réflexes, la parésie des membres inférieurs avec démarche spastique et perte des mouvements associés des bras, l'ataxie.

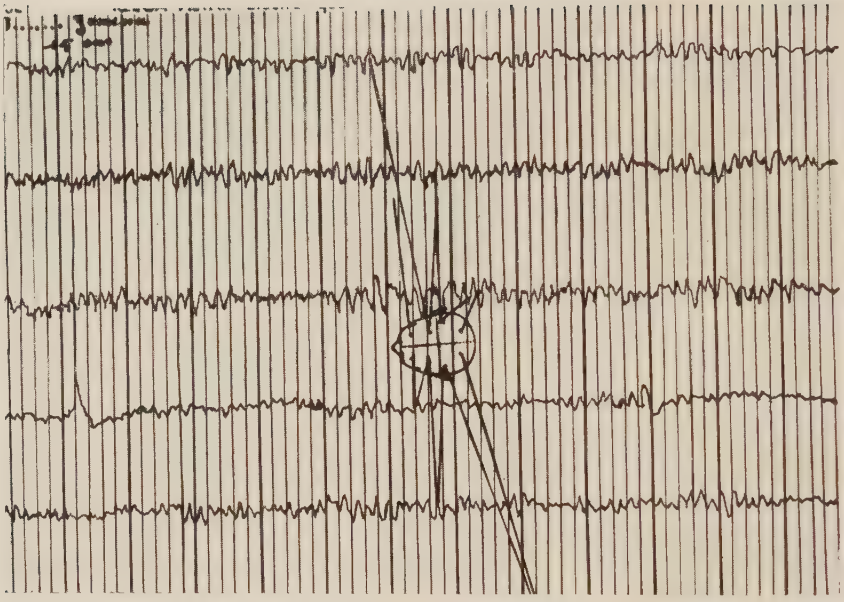

Fig. 6. - *Tracé lent et aplati.*

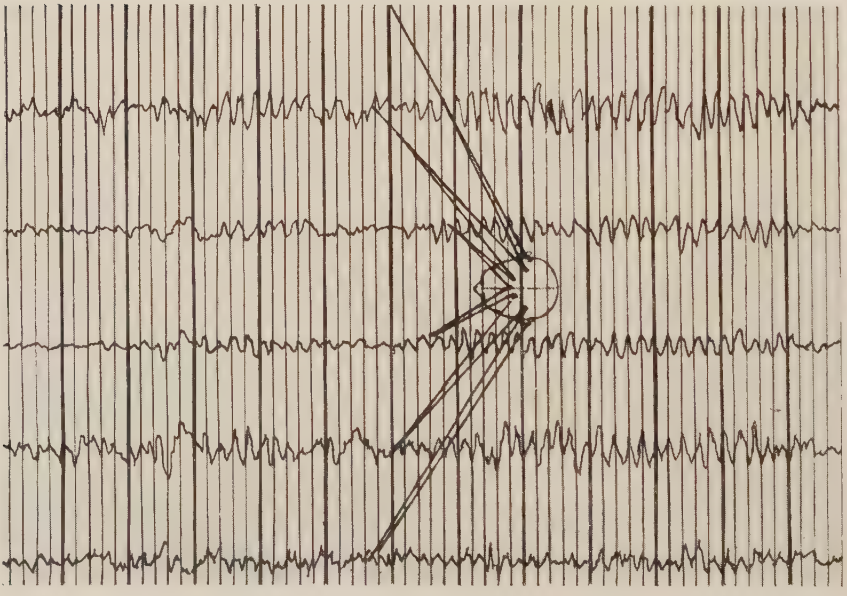

Fig. 7. - *Rythme théta :* sur toutes les dérivations.

Parallèlement à l'enquête clinique, nous avons utilisé l'électro-encéphalographie, les radiographies du crâne.

L'ÉTUDE ÉLECTRO-ENCÉPHALOGRAPHIQUE.

L'électro-encéphalographie systématique est préconisée par Kissel et Beurey dans l'examen des géno-neuro-dermatoses. Cette nouvelle technique permettrait de déceler les lésions nerveuses inapparentes cliniquement et radiologiquement, de distinguer entre les formes héréditaires et acquises des dysembryoplasies neuro-ectodermiques.

Cette exploration n'a pu être pratiquée que chez 10 malades, et seulement chez le père et la mère des deux malades des observations V et VI.

Huit fois nous trouvons un tracé pathologique caractérisé par « une dysrythmie lente théta généralisée, ne réagissant pas aux différentes activations » (Mme Saint-Jean) (fig. 6, 7).

Deux fois les tracés sont normaux ou subnormaux (Obs. IV et VIII).

Chez les parents des malades, les tracés sont également normaux.

Chez sept sujets, les anomalies électiques concordent avec la gravité des troubles psychiques (Obs. I, II, III, V, VI, X, XI). Dans un cas, les troubles de l'électrogenèse sont plus marqués que les signes cliniques (Obs. IX).

L'ÉTUDE RADIOGRAPHIQUE DU CRÂNE.

Elle a été faite sur des clichés sans préparation, de face, de profil, et centrés sur la selle turcique, et après encéphalographie gazeuse.

1° - *Les clichés sans préparation* ne semblent pas offrir un grand intérêt.

Elsässer et ses Collaborateurs ont relevé, dans 9 observations, des anomalies de la selle turcique, selle petite ou fermée par un pont osseux. Ces anomalies discrètes leur semblent significatives, car elles coexistent avec des troubles endocriniens. Nous n'avons trouvé aucune modification notable de la selle turcique, aucun signe osseux d'atrophie cérébrale. Chez deux enfants, de 4 et 5 ans, il y a un amincissement des os de la voûte du crâne, des impressions digitiformes, mais ces signes sont banaux.

2° - *L'encéphalographie gazeuse par voie lombaire.*

A notre connaissance, elle n'a été pratiquée qu'une fois par Elsässer, chez un garçon de 16 ans. Le malade présentait, associé à un Xeroderma Pigmentosum, un retard psychique important, des troubles neurologiques (démarche hésitante, diminution des réflexes, avec signe de Babinski bilatéral), une hypoplasie génitale et une hypotrophie staturo-pondérale considérable. A 16 ans, il avait la taille et le poids d'un enfant de 11 ans.

Dans son observation, Elsässer décrit un élargissement des espaces sous-arachnoïdiens et de tous les ventricules, mais plus marqué au niveau des citernes de la base et du troisième ventricule.

Dans notre série, nous n'avons pu réaliser correctement la pneumo-encéphalographie que chez 10 malades. Dans tous ces cas, elle se montre strictement normale et ne révèle aucune image de dilatation des ventricules ou des citernes de la base, aucun trouble du transit. Chez tous les sujets, le liquide céphalo-

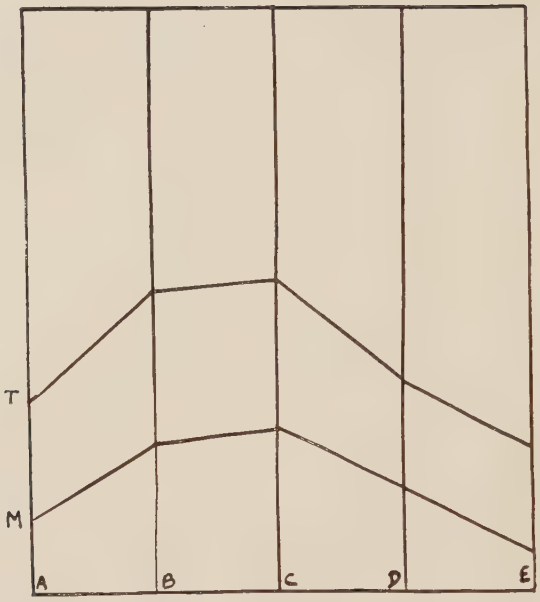

Fig. 9. - *Décalage du morphogramme* (obs. III)
T = courbe témoin d'un enfant de 12 ans.
M = Courbe du malade.

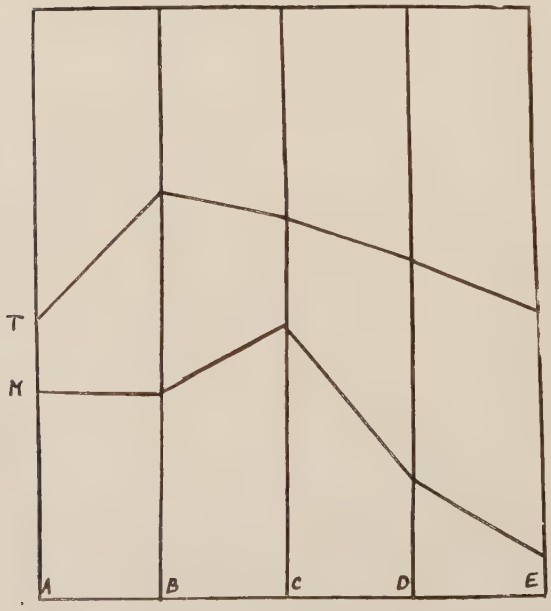

Fig. 10. - *Morphogramme* de la malade
de la fig. 8
T = courbe témoins d'une enfant de 15 ans.
M = courbe de la malade

rachidien est normal, sauf chez une malade syphilitique (Obs. IX), chez qui la cytologie et l'albuminorrachie sont légèrement augmentées.

Au total, chez nos 11 *malades,* 9 *sont des débiles mentaux,* 8 *ont des anomalies électriques. Les signes neurologiques sont discrets, et les modifications anatomiques du cerveau ne sont pas suffisamment importantes pour avoir une expression radiographique.*

Ces manifestations psycho-électriques s'accompagnent de troubles somatiques et endocriniens.

TROUBLES SOMATIQUES ET ENDOCRINIENS.

Du point de vue somatique, nous n'avons pas constaté, dans notre série, de malformations congénitales (anomalies des extrémités hypospadias, cryptorchidie), mais les troubles du développement sont très importants. Ce sont essentiellement des hypotrophies staturo-pondérales qui existent même chez des malades au début de leur affection, sans lésions cancéreuses évoluées (Obs. II, III, VI) et qui ne semblent pas devoir être rattachées simplement à la cachexie terminale de l'affection. Ces hypotrophies réalisent un *infantilisme harmonieux.* Chez plusieurs de ces malades, nous avons établi un morphogramme suivant la technique de Decourt. Cette courbe du développement somatique tient compte de la taille, exprimée en centimètres, du périmètre thoracique, des diamètres bihuméral et bitrochantérien, de la hauteur du grand trochanter au sol, notés en millimètres. Chez tous les enfants atteints de Xeroderma Pigmentosum, le morphogramme présente un décalage inférieur par rapport aux courbes des témoins (fig. 9, 10).

Le système endocrinien paraît altéré dans son fonctionnement. Les garçons de 13 à 16 ans ont un

retard de développement des caractères sexuels, la verge et le scrotum sont de type infantile, la veine dorsale de la verge n'est pas encore présente, les testicules sont petits. A 15 ans, les filles ne sont pas encore réglées, leurs seins ne sont pas développés (fig. 8). Tous les malades ont un système pileux très peu fourni, les poils axillaires et pubiens sont rares, les hommes sont pratiquement imberbes. Dans les deux sexes, le taux d'élimination urinaire des 17 cétostéroïdes est nettement abaissé, inférieur à 8 mmg par 24 heures.

Pour Elsässer, les anomalies staturo-pondérales, les troubles endocriniens se retrouvent non seulement chez les sujets atteints de Xeroderma Pigmentosum et débilles mentaux, mais aussi parmi les frères et sœurs indemnes de Xeroderma Pigmentosum et psychiquement sains.

D'autre part, plusieurs auteurs ont observé la présence d'éphélides, de lentigos, d'érythème, chez les collatéraux des malades. Il semble donc s'agir d'un tableau pathologique pléiotropique dont les signes peuvent s'observer isolément ou combinés dans une certaine mesure, réalisant ainsi des formes cliniques encore peu connues :

— formes cutanées pures ;

— formes avec déficience corporelle sans signes cutanés ou signes frustes (éphélides, lentigines), elles s'observeraient chez les collatéraux des malades ;

— formes complètes ou Idiotie Xerodermique associant à la maladie cutanée quatre ordres de signes d'ailleurs très variables dans leur expression :

1) - l'oligophrénie, depuis l'idiotie jusqu'à la débilité mentale discrète ;

2) - les troubles nerveux comprenant essentiellement l'aphasie, la surdité, l'absence ou la diminution des réflexes, la démarche spastique, l'incoordination motrice, qui évoquent des troubles extra-pyramidaux ;

3) - les modifications corporelles à type d'hypotrophie staturo-pondérale surtout, ou d'anomalies congénitales parfois ;

4) - les déficiences endocriniennes très variables aussi : hypoplasie ou ectopie testiculaire, diminution du métabolisme basal (Pringle, Silberstein), petite selle turcique, témoins, pour Elsässer, d'une atteinte de l'hypophyse, déficience des surrénales (Follmann, Ajello).

Dans les observations publiées dpuis 1932, le tableau de l'Idiotie Xerodermique est au complet dans 11 cas : De Sanctis et Cacchione : 3 frères de 7, 11 et 13 ans, issus de cousins germains ; Silberstein : 2 frères de 12 et 13 ans, dont les parents ne sont pas consanguins ; Mitsuda : 5 cas - 3 frères et une sœur - et un cas isolé, le degré de parenté des ascendants n'est pas précisé ; Elsässer : 1 cas, chez un adolescent de 16 ans, issu de parents non consanguins.

Plus souvent, le tableau est fruste, incomplet (Ballarini, Ricke, Rivellonni, Sargotscheeff, Toulant, Gauthier et Perrin).

Dans notre série de malades, nous trouvons :

— 8 formes complètes d'idiotie xerodermique comprenant deux fratries de 2 frères et sœurs issues de parents cousins au premier degré, 4 cas isolés où les antécédents familiaux ne peuvent être précisés, l'âge de ces malades varie de 4 à 16 ans.

— 3 formes incomplètes cutanées pures avec, peut-être, une déficience surrénalienne chez 3 adultes de

25 à 37 ans, et dont les parents ne seraient pas consanguins.

En résumé, les sujets atteints de Xeroderma peuvent présenter des signes d'arriération mentale avec, chez les adolescents au voisinage de la puberté, un retard staturo-pondéral et des désordres endocriniens importants. Les troubles psycho-électriques ne sont d'ailleurs pas parallèles aux manifestations cutanées.

Chez les enfants, les anomalies du développement ne sont pas encore évidentes ; chez les adultes, la maladie semble surtout se manifester au niveau du revêtement cutané sans atteinte neurologique ou psychique.

Il serait intéressant de suivre des cas d'idiotie xerodermique pendant quelques années, car plusieurs questions peuvent se poser :

— L'idiotie xerodermique résulte-t-elle d'une simple perturbation fonctionnelle entraînant un arrêt temporaire du développement psychique et somatique au voisinage de la puberté et qui régressera une fois passé le cap de l'adolescence ?

— Existe-t-il, au contraire, dans cette dernière forme clinique du Xeroderma Pigmentosum une atteinte congénitale définitive portant à la fois sur le système neuro-endocrinien et la peau ?

Dans ce dernier cas, le pronostic vital est-il plus grave, de sorte que seuls les malades présentant une forme cutanée pure parviennent à l'âge adulte ?

Les manifestations oculaires.

Sur le plan ophtalmologique, le Xeroderma Pigmentosum peut réaliser des lésions variables, multiples, polymorphes. Monthus (1902) en a dressé un schéma clinique classique. Avec cet auteur, on peut distinguer :

1° - L'atteinte de la face cutanée des paupières ;

2° - Les complications oculaires.

1° - L'ATTEINTE DES PAUPIÈRES.

Les régions palpébrales sont les premières intéressées, en particulier au niveau de leur face cutanée. On y retrouve les trois stades évolutifs de l'affection :

1) érythème et pigmentation ;

2) télangiectasies et atrophies cutanées ;

3) dégénérescences tumorales.

Ces lésions sont mentionnées dans les observations de Monthus, Junès, Alajmo, Tristaino, notamment. Il s'agit, en réalité, d'une simple extension topogra-

phique de la dermatose, et non de complications à proprement parler. Cependant, dans cette région, les lésions cutanées présentent certains caractères spéciaux :

— l'hyperchromie y atteint souvent son plus fort développement ;

— l'atrophie et la dégénérescence de la peau sont très précoces ;

— elles se propagent rapidement aux plans profonds, détruisant les bulbes ciliaires, le tarse, les points lacrymaux ;

— elles entraînent des troubles fonctionnels considérables : les paupières sont rigides, cartonnées, plus ou moins fixées, difficiles à soulever, à retourner (Heine, Monthus) ;

— elles prédominent sur la paupière inférieure, qui, très vite, est entropionnée ou, plus souvent, ectropionnée, laissant le globe oculaire à découvert. Le bord libre de la paupière déformé, dépourvu de cils, disparaît, la conjonctive du cul-de-sac inférieur se continue directement avec les téguments de la joue.

C'est au niveau des paupières et plus particulièrement des angles, région d'élection des épithéliomas palpébraux, que débute la dégénérescence cancéreuse. Elle précède de peu d'ailleurs l'apparition en flambée des autres tumeurs, qui réalisent ainsi une *carcinose multiple de la face.*

Les néoplasies de cette région sont habituellement des épithéliomas, le plus souvent spino-cellulaires ou mixtes. Leur aspect clinique est très variable et, suivant la couleur, le volume, la forme des masses tumorales, les auteurs décrivent des tumeurs pigmentées, verruqueuses, des nodules ulcérés, des bourgeons

plus ou moins sessiles, friables, saignants, des ulcérations à base indurée, creusante, à bords rigides, végétants. Ces tumeurs peuvent être multiples, comme dans le cas d'Ischreyt, les quatre paupières étaient intéressées à la fois par le processus tumoral ; elles peuvent être très volumineuses (Cuperus).

Dans nos observations, nous retrouvons ces données classiques. L'atteinte prédominante des *paupières inférieures*. Elle est constante chez nos 20 malades. Dix fois, il existe un ectropion, 1 fois un entropion au niveau de la paupière inférieure gauche, 8 fois une rétraction de la paupière avec destruction du tarse, 8 fois une tumeur néoplasique: 5 au niveau de l'angle externe, 3 sur la commissure palpébrale interne, 1 seule fois il s'agit d'un épithélioma baso-cellulaire pigmenté.

Chez quatre sujets seulement la *paupière supérieure* était gravement lésée :

a) Dans l'observation IV : du côté de l'œil droit, envahi par un volumineux épithélioma de la taille d'une mandarine, il persiste, après l'intervention, un ankyloblépharon cicatriciel, qui soude les deux paupières rétractées, atrophiques, réduites à un simple voile cutané blanchâtre, sec, sans vitalité.

b) Chez le malade de l'observation VII : les deux paupières supérieures sont envahies, détruites aux trois-quarts par une volumineuse tumeur ulcéro-bourgeonnante. Examiné en 1952 par le Dr Streit, ce malade présente des lésions relativement discrètes localisées électivement dans les régions voisines des yeux.

A l'examen pratiqué à cet époque, « on constate 7 ulcérations peu profondes, de la taille d'une pièce de 1 franc, dont les bords sont pigmentés en un fin liséré brunâtre. Elles siègent :

— l'une au niveau de la portion médiane du front, l'une au-dessus de la tête du sourcil gauche, deux à la racine du

nez, l'une à l'angle interne de l'œil gauche, l'une à l'angle externe de l'œil gauche, l'une sur l'aile du nez à gauche.

Ces ulcérations sont d'apparition récente ».

L'histologie (lame 4.303 - SREIT) montre qu'il s'agit d'un épithélioma baso-cellulaire dont le stroma est relativement lâche. En quelques mois, les ulcérations du front, de la région inter-sourcilière, forment une vaste tumeur ulcéro-bourgeonnante, propagée à tout le front, aux paupières supérieures. Elle creuse en profondeur et détruit tous les plans cutanés et musculaires des régions frontales, sourcilières, palpébrales.

A l'autopsie, faite le 30-11-1953, on voit que la tumeur a envahi le tarse, le frontal, et s'est propagée même à la dure-mère qui est épaisse, blanchâtre, infiltrée de bourgeons néoplasiques.

c) L'enfant de l'observation IX présente aussi des lésions des paupières supérieures secondaires à de graves lésions tumorales. Les deux orbites sont envahies par un épithélioma sur lequel les paupières se sont soudées.

d) De même pour la fillette de l'observation XX, la paupière supérieure est envahie du côté droit, ectropionnée, soulevée par un volumineux néoplasme du globe oculaire, infecté, ulcéré.

Dans tous ces cas, la paupière supérieure n'est détruite que secondairement, par envahissement néoplasique. Habituellement, malgré les lésions cutanées, elle conserve sa morphologie normale.

A côté de ces lésions classiques, nous observons fréquemment des altérations assez particulières du bord libre de la paupière inférieure Elles sont caractéristiques chez trois de nos malades où l'atteinte de la paupière inférieure est encore discrète, avant l'ectropion et la dégénérescence cancéreuse, au stade d'atrophie et de pigmentation de la peau.

A la jonction de la muqueuse et du cuir ciliaire, sur la lèvre postérieure du bord de la paupière, en

arrière des orifices des canaux de Meibomius, existent des « perles palpébrales ». Ce sont des nodules dont la taille n'excède pas 4 à 5/10 de mm. (fig. 11). De teinte jaunâtre, de consistance ferme, ces petites tumeurs ressemblent aux perles épithéliomateuses de la peau. Au nombre de 6 à 10, parfois uniques, ces perles, situées à la jonction cutanéo-muqueuse de la conjonctive et du sol ciliaire, déforment le bord libre de la paupière inférieure, qui est sinueux, ondulé. Elles érodent ensuite la muqueuse et, en frottant sur la cornée, peuvent entraîner de l'irritation et de la potophobie. Bien que nous n'ayons pu préciser leur nature histologique, ces lésions du bord libre sont hautement suspectes. En effet, elles sont friables, fragiles, saignent au contact. Au bout de quelques mois, elles font place à un épithélioma typique de la paupière inférieure.

En résumé, les altérations cutanées du Xeroderma Pigmentosum atteignent les deux paupières. Au niveau de la paupière inférieure, elles évoluent rapidement vers l'atrophie et la destruction, entraînant du distichiasis, le madarosis du bord libre. Les plans cutanés, musculaires, le tarse, sont détruits, le cul-de-sac conjonctival inférieur est infecté, envahi par les néoplasies. Les tumeurs apparaissent au niveau des commissures palpébrales et sont habituellement des épithéliomas.

La gravité dans l'évolution de lésions au niveau de la paupière inférieure semble due à la fragilité plus grande des tissus à ce niveau : la peau est plus fine, le tarse moins développé, aussi l'atteinte cutanée, les destructions musculaires et fibreuses compromettent-elles tès vite l'équilibre de la paupière inférieure qui

se place en ectropion ou, moins souvent, en entropion.

Selon Junès, il semble que la rétraction des tissus palpébraux donne lieu à de l'ectropion lorsqu'elle intéresse la face cutanée proprement dite de l'organe et de l'entropion, lorsqu'elle se localise plus spécialement à sa zone marginale.

2° - Les complications oculaires.

Les lésions touchent électivement les plans de revêtement, elles respectent, au début du moins, les membranes profondes du globe oculaire.

En particulier, nous n'avons jamais vu d'atteinte irienne à l'encontre des constatations d'Elschnig (1900), qui trouve une pigmentation anormale de la portion ciliaire de l'iris ; de Max (1 cas, 1912), d'Huerkamp (2 cas, 1952), qui observent une atrophie de l'iris avec troubles de la pigmentation.

De même, les lésions de la rétine ou du cristallin semblent exceptionnelles. Signalons cependant que Tillié (1942) rapporte, dans une observation, une atrophie de l'épithélium pigmentaire de la rétine, analogue à celle qui existe chez l'albinos. Trematore (1936) note une cataracte corticale postérieure biatérale chez un sujet atteint de Xeroderma Pigmentosum depuis de nombreuses années.

Suivant Monthus, les lésions cornéo-conjonctivales peuvent être de deux types :

Les unes, banales, sont les conjonctivites de surinfection, les ulcères de la cornée, les leucomes vascularisés. Ces complications mécaniques et infectieuses sont dues au frottement sur la cornée des perles palpébrales, au distichiasis et à l'ectropion de la paupière inférieure. Ces lésions ne semblent pas néces-

siter une étude détaillée. Notons cependant deux points particuliers : Les conjonctivites sont surtout fréquentes chez les enfants très jeunes, entre 4 et 6 ans ; chez eux, les frottis des sécrétions conjonctivales nous montrent constamment la présence de bacilles de Weeks, de diplobacilles de Morax-Axenfeld, de pneumocoques ou de staphylocoques. — Les leucomes vascularisés peuvent poser des problèmes diagnostiques avec les lésions dégénératives qu'ils simulent souvent.

— Les autres lésions cornéo-conjonctivales seraient plus caractéristiques du Xeroderma Pigmentosum. Nous les étudierons au niveau de la conjonctive et de la cornée.

Les altérations de la conjonctive.

Elles peuvent siéger sur la conjonctive palpébrale ou bulbaire. Elles se retrouvent surtout sur la conjonctive bulbaire au niveau des deux parties les plus exposées du globe oculaire, sur le diamètre hozizontal, en regard de la fente palpébrale, sur le limbe à la zone de transition cornéo-conjonctivale. Ce sont :

a) les nævi pigmentés ;

b) les télangiectasies ;

c) les infiltrations cellulo-vasculaires du limbe, d'aspect phlycténoïde (Sulzer, Muller, Junès, Alajmo, Tristaino) ;

d) les symblépharons et les ankyloblépharons ;

e) les tumeurs épibulbaires.

a) *Les nævi pigmentés :*

Les taches pigmentaires sont situées sur le diamètre horizontal, juxta-limbiques, elles sont souvent

discrètes, la conjonctive présente seulement un reflet fauve jaunâtre. Elles peuvent même rester inaperçues à l'éclairage oblique. Lorsque l'examen biomicroscopique est possible, chez ces malades photophobiques, ces taches sont bien visibles. Elles apparaissent, soit comme une infiltration diffuse des plans profonds et épiscléraux, soit comme des grains de pigment plus ou moins foncés, jaunâtres ou sépia, ponctuant l'épithélium conjonctival et les plans sous-jacents, et se groupent particulièrement autour des infiltrats cellulaires du limbe.

b) *Les télangiectasies :*

Passent facilement inaperçues, car la conjonctive sèche, rugueuse, est irritée, hyperhémiée. Chez deux de nos malades, l'absence de phénomènes inflammatoires permet de voir dans les quadrants internes de la conjonctive bulbaire ces télangiectasies qui se détachent comme des points rouges sur le fond blanc de la sclère. Au biomicroscope, elles apparaissent formées par des néocapillaires de type veineux, sinueux, en chapelet, très larges, très foncés, qui cheminent parallèlement au plan vasculaire superficiel de l'épisclère.

c) *Les infiltrations d'aspect phlycténoïde :*

Au niveau du limbe, la prolifération de néocapillaires s'accompagne d'une réaction inflammatoire et d'une infiltration cellulaire plus ou moins saillante, acuminée, blanchâtre ou rosée, ayant l'aspect classique de la phlyctène au début de son évolution. « La « conjonctive des deux yeux injectés et les infiltra- « tions de la cornée faisaient penser à une kératite « phlycténulaire » (Muller).

Fig. 11. - *Nodules de la paupière inférieure.*
Deux sont bien visibles sur le tiers moyen de la paupière inférieure droite (en regard de la flèche).

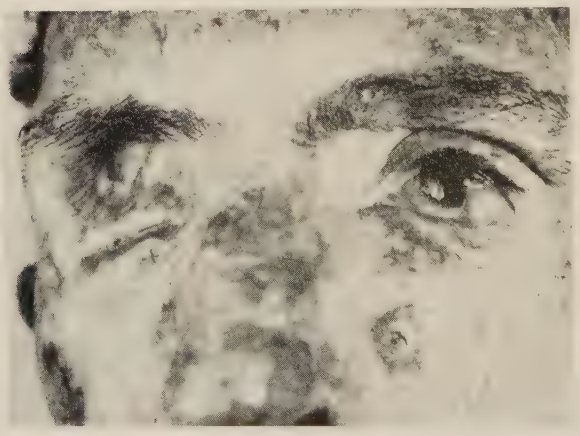

Fig. 12. - *Ptérygoïd-Symblépharon*

La coloration au bleu de méthylène est assez souvent positive. Le cyto-diagnostic pratiqué sur ces lésions microscopiques montre chez deux de nos malades la « présence de cellules suspectes de type spino-cellulaire » (Dr Alcay).

d) *Les symblépharons et les ankyloblépharons cancérisés* :

Ils sont secondaires à la propagation des épithéliomas palpébraux qui envahissent toute l'épaisseur des paupières, s'étendent au bulbe et déterminent la formation d'un « symblépharon charnu » (Arnozan, Monthus, Ischreyt, Heine, Nicolle et Conseil, Junès).

Le ptérygoïd symblépharon décrit par Heine « est un repli membraneux rougeâtre qui part de la partie inféro-externe de la cornée et va vers le rebord palpébral. Sous cette bride, on ne peut passer une sonde ». Pour Junès, c'est une lésion banale cicatricielle.

Un de nos malades (obs. IV) présente, au niveau de l'œil gauche, un ptérygoïd symblépharon développé à la suite d'un épithélioma spino-cellulaire de l'angle externe de la paupière inférieure (fig. 12). Le cytodiagnostic, la biopsie, pratiqués sur cette lésion, montrent l'absence de cellules néoplasiques (Dr Alcay).

e) *Les tumeurs épibulbaires.*

Les tumeurs épibulbaires sont habituellement des épithéliomas du limbe ; exceptionnellement, il s'agit de tumeurs d'origine mésodermique, « fibrome bénin », dans le cas d'Elsässer et Thieml, sarcome fusocellulaire (Junès) ou de tumeurs pigmentées, mélanome malin chez la jeune fille de 17 ans observée par

Saebo. Ces épithéliomas du limbe sont décrits aussi sous le nom de papillomes (Kamel, 1948), de papillomes malins (Bonnet, 1952). Comme tous les épithéliomas de la conjonctive, ils siègent de préférence au niveau du limbe scléro-cornéen, et leur aspect est identique à celui des épithéliomas qui surviennent chez des sujets indemnes de Xeroderma Pigmentosum (fig. 13).

L'examen à l'éclairage oblique et au biomicroscope montre une excroissance caractéristique « en choufleur », « grumeleuse », formée de papilles molles tassées les unes contre les autres, par la pression des paupières. Ces papilles rosées ou grisâtres, centrées parfois par un vaisseau, sont aussi pigmentées ou cernées par des plages pigmentaires. L'agglomération de ces papilles qui se chevauchent forme une tumeur dont les limites sont polycycliques, imprécises, entourée d'une zone d'infiltration blanchâtre qui franchit le limbe, envahit les plans sous-épithéliaux de la cornée, donnant des opacifications plus ou moins étendues de la cornée.

Chez certains de nos malades, ces épithéliomas s'accompagnent d'une lésion assez caractéristique. Ils soulèvent et semblent tirer vers eux un repli conjonctival fortement vascularisé, ayant l'aspect d'un *pseudo-pterygion* situé aussi bien dans les quadrants interne ou externe du globe oculaire. Cet aspect, décrit par Sulzer (1913), a été retrouvé par de nombreux auteurs (Puscariu et Lazaresco, - Toulant, Gauthier et Perrin, - Hadida, d'Eshougues et Morère, - Saebo, Simonnet).

Chez une enfant de 4 ans (Obs. VI), nous avons vu apparaître successivement une infiltration cellulo-vasculaire du limbe soulignée par d'importantes té-

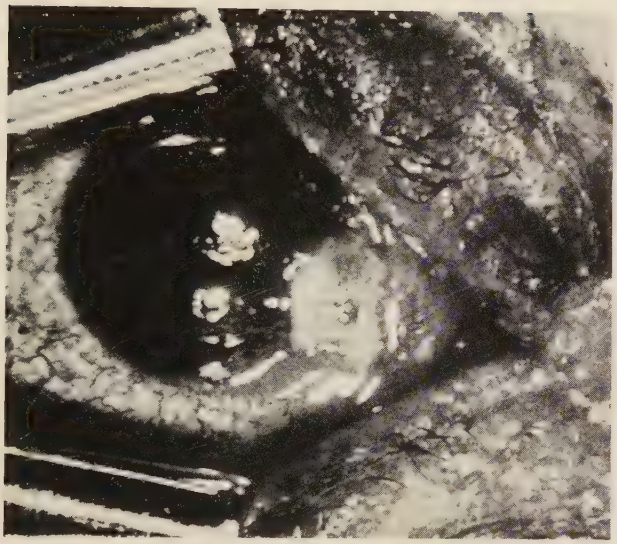

Fig. 13. - *Tumeur épibulbaire de l'œil droit* à III heures sur le limbe.

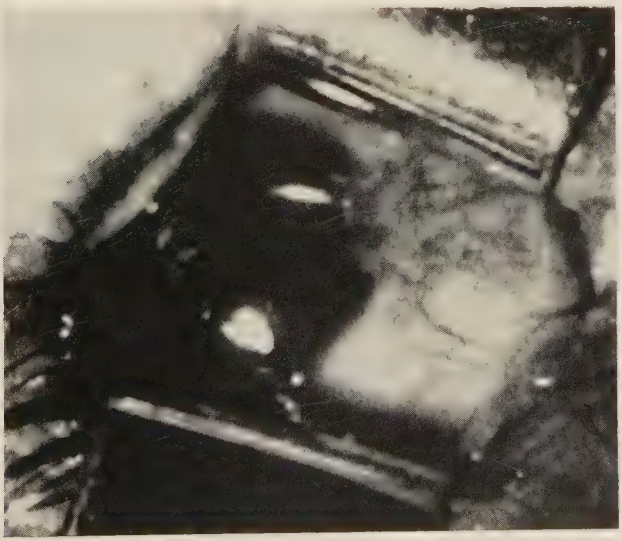

Fig. 1.4 - *Pseudo-ptégygion.*

Fig. 15. - *Epithélioma diffus de la cornée* faux pannus xerodermique.

Fig. 16. - *Tumeur épibulbaire :* stade avancé (obs. IV)

langiectasies du quadrant interne, puis un pseudo-ptérygion tendu de la caroncule lacrymale au limbe interne ; enfin, dernièrement, un symblépharon unissant l'extrémité interne du rebord palpébral supérieur à la lésion du limbe.

Le cyto-diagnostic avait révélé dès le début le caractère néoplasique de cette lésion qui présente actuellement l'aspect typique d'un épithélioma du limbe.

Dans un compte rendu anatomo-pathologique de l'observation Gougerot-Tillié (1942), existe une description qui rappelle cette évolution clinique ; il s'agit «d'un épithélioma kératinisant de la conjonctive, développé sur un ancien angiome qui envahit la partie nasale de la cornée ». Chez deux de nos malades, par contre, l'infiltration cellulo-vasculaire du limbe a régressé spontanément, sans formation de pseudo-ptérygion, sans apparition de tumeur épibulbaire. Notons sans l'expliquer que chez l'un d'eux un cyto-diagnostic, pratiqué au début, révèle des lésions suspectes. Par la suite, tous les examens de contrôle se sont montrés négatifs (Dr Alcay).

Les lésions limbiques tendent à infiltrer la cornée en totalité, envahir la sclère et les portions profondes du globe (obs. IV, XX) ; elles peuvent même s'étendre à l'orbite au dernier stade (obs. VIII) (fig. 16-17).

L'ATTEINTE DE LA CORNÉE.

Elle est, en général, secondaire. Gauthier et Lefranc relèvent une kératite, un épithélioma de la cornée pour 12 tumeurs malignes conjonctivo-limbaires. Monthus, Sulzer, Nicolle et Cuenod, Puscariu, Saebo

citent des cas où les tumeurs cornéennes sont primitives.

Les infiltrations néoplasiques primitives de la cornée seraient donc assez rares. Chez nos malades, au contraire, elles semblent relativement fréquentes. Ces lésions primitives revêtent deux aspects déjà décrits par Monthus, Sulzer et Alajmo, mais qui semblent peu connus, ce sont les infiltrations « en perles » et les infiltrations diffuses à type de pannus ou de leucome réchauffé. Ces lésions siègent électivement sur la moitié inférieure de la cornée, ressemblent aux lésions banales non spécifiques, et leur caractère malin paraît souvent méconnu. Les perles de Sulzer se présentent « comme une infiltration grisâtre, nacrée, de 2 mm environ de diamètre ». Ces nodules, situés dans les couches profondes de la cornée, sont cernés de petits dépôts pigmentés, brunâtres, foncés, assez caractéristiques.

Les infiltrations à type de pannus ou de leucome réchauffé (fig. 15) siègent le plus souvent en regard de l'ectropion de la paupière inférieure, elles accompagnent parfois les lésions limbiques des quadrants externe ou interne de la cornée. Dans plusieurs observations, elles paraissent avoir été prises pour des lésions banales, cicatricielles (Monthus, Reese) ; cependant, Alajmo note que le pannus xerodermique résiste aux traitements usuels. Dans nos pays, ces lésions sont souvent étiquetées séquelles de trachome, ou pannus d'un trachome évolutif au stade II (Viallefont).

Chez nos malades, l'examen cytologique de ces lésions cornéennes montre fréquemment le caractère malin spino-cellulaire du pannus.

Toutes ces lésions kérato-conjonctivales peuvent entraîner de la photophobie avec blépharospasme.

La photophobie est considérée par certains comme pathognomonique du Xeroderma Pigmentosum. Elle semble, pour nous, liée à la grande fréquence des lésions oculo-palpébrales. Nous avons observé ce signe le plus souvent chez les enfants qui présentent des conjonctivites de surinfection, des ulcères de la cornée ou des lésions trachomateuses. La photophobie peut relever également des infiltrations perlées du bord libre de la paupière inférieure qui jouent par frottement et des perles cornéennes de Sulzer qui semblent très douloureuses. Les adolescents, les adultes, par contre, ne semblent pas particulièrement souffrir de leurs lésions oculaires, ainsi que le montrent les photographies.

En résumé : Au niveau du globe oculaire, le Xeroderma Pigmentosum touche essentiellement la conjonctive et la cornée. Comme sur la peau, la pigmentation conjonctivale, les télangiectasies, les infiltrats cellulo-vasculaires du limbe sont des lésions élémentaires sans caractère particulier et d'une constatation banale chez beaucoup de sujets normaux. Les tumeurs épibulbaires sont habituellement des épithéliomas du limbe. Les cancers primitifs de la cornée sont assez fréquents, mais ils peuvent être méconnus, confondus avec des infiltrations bénignes, cicatricielles ou évolutives, d'origine infectieuse : ce sont les faux leucomes et les faux pannus xérodermiques.

La photophobie traduit simplement l'atteinte de la cornée, elle n'a pas le caractère pathognomonique que certains auteurs tendent à lui attribuer.

De nos observations se dégagent un certain nombre de notions :

1° *La précocité des lésions oculaires* du Xeroderma Pigmentosum.

Contrairement à l'affirmation de Sulzer, les manifestations oculaires du Xeroderma Pigmentosum, en particulier les dégénérescences cancéreuses, apparaissent très tôt : trois ou quatre ans après le début de l'affection. Elles peuvent même constituer la première manifestation du troisième stade de dégénérescence néoplasique (Monthus, Junès, Saebo).

Chez une de nos malades, les lésions bulbaires ont précédé de plusieurs mois une ulcération néoplasique de l'extrémité du nez (obs. VI).

Les épithéliomas cutanés de la paupière sont aussi très précoces. C'est toujours sur les régions voisines de l'œil (racine du nez, ailes du nez, pommettes) et plus particulièrement au niveau des commissures palpébrales que les premiers signes de dégénérescence malignes apparaissent. Ils précèdent de très peu d'ailleurs les autres cancers du visage. Par contre, il est frappant de noter la résistance à la cancérisation des téguments du reste du corps, même lorsqu'ils sont exposés au soleil, aux intempéries, comme c'est le cas chez nos malades.

2° *La fréquence des manifestations oculaires.*

La fréquence nous paraît nettement supérieure au chiffre de 20 % donné par Viallefont dans sa revue générale de 1935. Meyerratken (1952) trouve des complications oculaires dans 30 % des cas. Pour les cas algériens vus de 1945 à 1950, Gauthier et Lefranc donnent un taux de 56 %. Junès les retrouve constamment chez 22 malades tunisiens. Nous avons observé chez nos malades 20 fois un épithélioma ou

un ectropion des paupières, soit dans 100 % des cas, 18 fois une atteinte du globe oculaire, soit dans 90 % des cas.

Si on tient compte des surinfections des lésions non spécifiques, l'atteinte oculaire est donc pratiquement constante.

3° *Le caractère banal des lésions pré-cancéreuses.*

Les taches pigmentées des paupières, du limbe, de la conjonctive bulbaire, les télangiectasies conjonctivales, les pseudo-phlyctènes, n'ont pas un aspect différent des lésions fréquemment rencontrées dans nos pays. Chez un enfant atteint de Xeroderma Pigmentosum, elles prennent une valeur pronostique toute différente ; elles annoncent à brève échéance la transformation maligne.

4° *L'intérêt du cyto-diagnostic.*

A côté de la biopsie qui conserve toute sa valeur, le cyto-diagnostic apparaît comme une méthode de dépistage fort utile en ophtalmologie, parce que simple, rapide et suffisamment précise. Nous avons eu l'occasion de l'employer chez 10 malades examinés en 1953.

La technique que nous avons utilisée est celle du « cyto-diagnostic immédiat », appliqué par TZANCK en dermatologie.

Après instillation de quelques gouttes de cocaïne, parfois même sans anesthésie préalable, nous raclons la surface des lésions suspectes, de préférence en plusieurs endroits, avec un vaccino-style ou une lame de mica, sans faire saigner. Dans le cas où il existe des sécrétions abondantes, un lavage préalable à l'eau distillée ou à la clonazone est indispensable.

L'étalement se fait sur une lame et doit être très mince ; il ne faut pas craindre d'écraser le prélèvement de façon à éviter des amas cellulaires et à obtenir une dessication rapide du frottis. Celui-ci est fixé et coloré au May-Grunwald-

Giemsa suivant une technique peu différente de celle que l'on utilise pour mettre en évidence les inclusions du trachome. L'examen des lames doit être confié à des cytologistes avertis (1).

Les aspects cytologiques des tumeurs épibulbaires sont identiques à ceux qui existent au niveau de la peau. Sur l'étalement, on retrouve les caractères typiques des cellules de l'épithélioma spino-cellulaire : cellules volumineuses dont le noyau monstrueux, bourgeonnant, multinucléolé, possède un réseau apparent, il est parfois en voie d'amitose donnant une image « en grain de café ». Le cytoplasme, très important, tend à se kératiniser à la périphérie. Enfin, fréquemment, nos frottis sont ponctués par des granulations de pigment mélaniques (fig. 18, 19, 20).

Cette méthode simple, rapide, véritablement clinique, nous a permis de répéter les examens et de suivre les lésions cornéennes. Elle est précieuse dans les cas où le malade refuse la biopsie ou lorsque les lésions sont trop petites pour être prélevées en vue d'un examen histologique.

Grâce au cyto-diagnostic, nous avons pu reconnaître le caractère tantôt malin, tantôt bénin, des pannus évoluant au cours du Xeroderma Pigmentosum, nous pouvons affirmer la nature fréquemment néoplasique des infiltrats cellulo-vasculaires du limbe d'aspect phlycténoïde, particulièrement lorsqu'ils s'accompagnent d'une vascularisation importante.

---

(1) Nous remercions particulièrement M. le Professeur Hadida et ses collaborateurs, MM. Alcay, Trabut et Streit, qui ont bien voulu examiner nos lames à la Clinique Dermatologique.

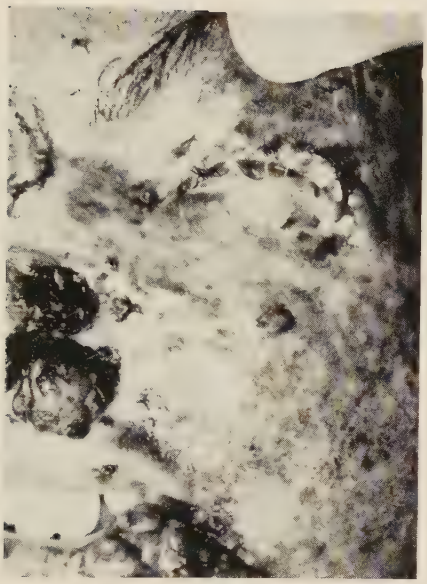

Fig. 17. - *Tumeur épibulbaire :*
stade avancé (obs. IX)
Envahissement de l'orbite.

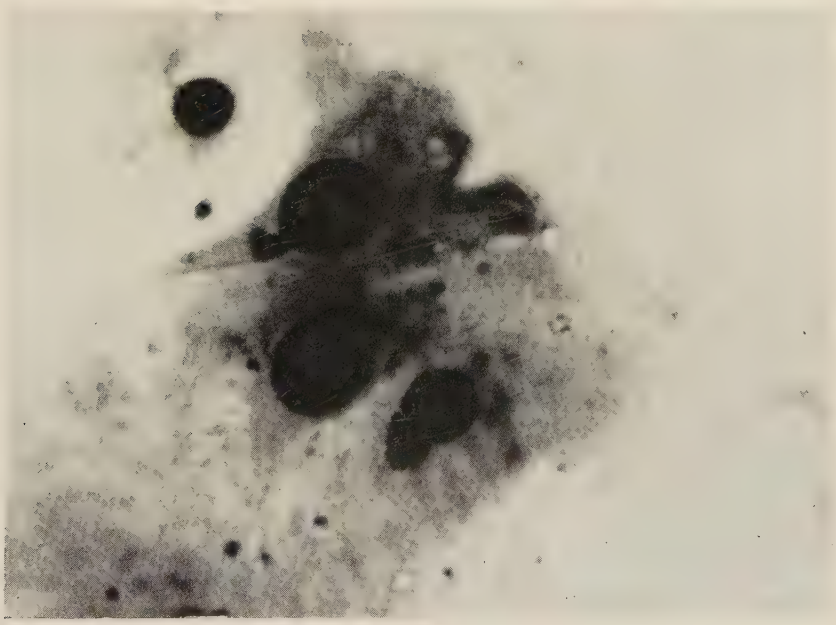

Fig. 18. - *Epithélioma spino-cellulaire de la cornée.*
Une cellule avec un noyau « en grain de café »

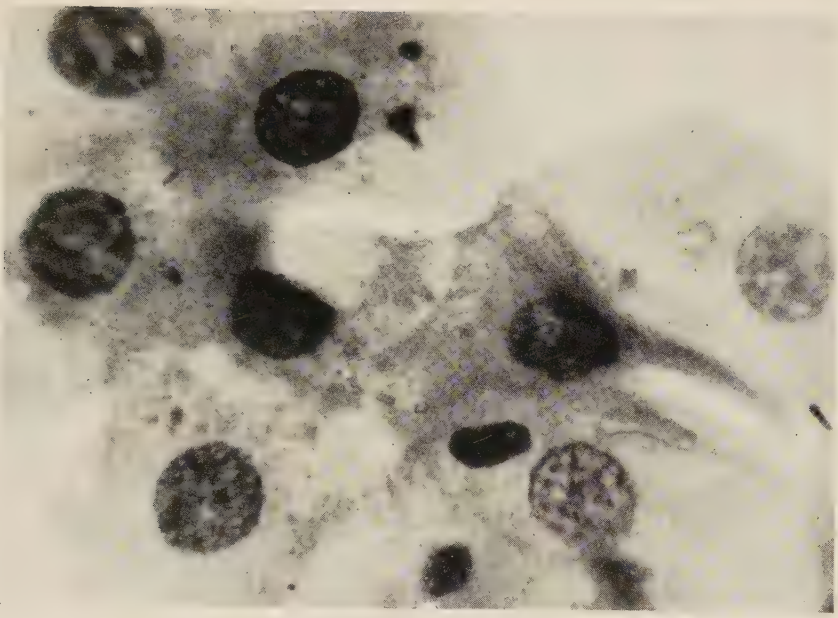

Fig. 19. - *Epithélioma spino-cellulaire de la cornée.*
Amas de cellules malignes.

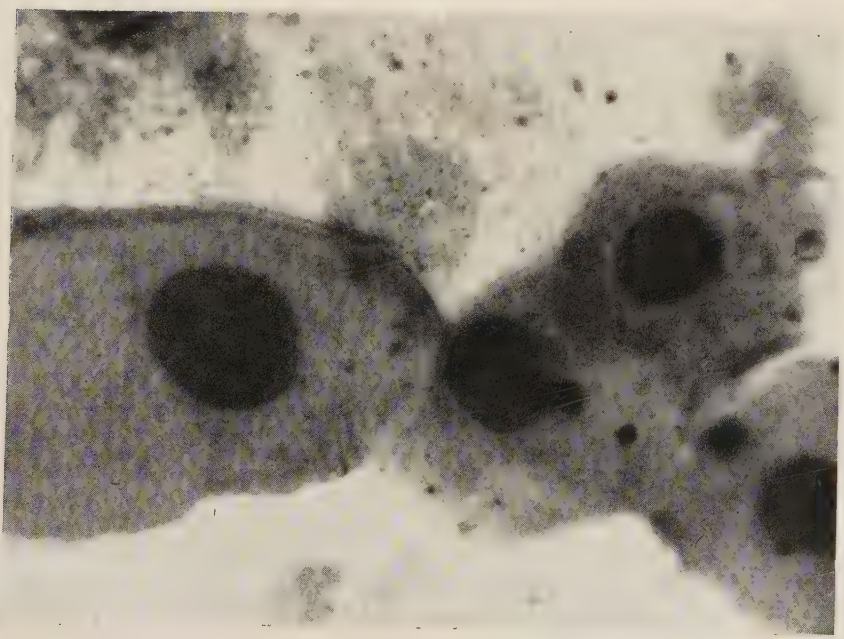

Fig. 20. — *Epithélioma spino-cellulaire de la cornée.*
Nombreux grains de pigments

Les réserves à apporter à cette méthode ont été formulées par Delarue et Orcel pour qui les examens cytologiques doivent rester «un procédé d'orientation diagnostique » entre des mains spécialisées. Il est bien évident que la biopsie, quand elle est possible et sans danger, conserve toutes ses indications.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

Les lésions anatomo-pathologiques ont été surtout étudiées *au niveau de la peau.* Les descriptions classiques varient suivant les auteurs et ne sont pas toujours concordantes.

Au début, il existe simplement une hyperhémie avec dilatation vasculaire, exsudation plasmatique et infiltration leucocytaire.

A la période d'état, l'épiderme paraît aminci et pigmenté. Kaposi parle d'altération, d'atrophie, qui semblent commencer par le corps papillaire et l'épiderme, et de là, se propagent vers le derme.

Pour Vidal, la couche cornée de l'épiderme est épaissie et desquame, stratum lucidum et stratum granulosum font défaut. Le corps de Malpighi est très aminci, les cellules des couches profondes sont fortement pigmentées sur plusieurs assises, dessinant à un faible grossissement une bande noire, mince, interrompue de temps en temps ; « considéré dans son ensemble, l'épiderme serait aminci ».

Le derme aussi est atrophié ; « les papilles sont en général aplaties, atrophiées ; elles ont presque disparu, sauf en certains points où elles forment une masse saillante » (Vidal). Ce sont des bouquets de papilles qui constituent les petites élevures et donnent à la peau sa rugosité. Les prolongements interpapillaires s'affaissent ; la ligne de démarcation dermo-épidermique perd son aspect festonné et s'aplatit. Le chorion paraît plus dense, par suite de la transformation de ses fibres collagènes en tissu élastique. Les vaisseaux sont rares, sauf en quelques endroits où ils apparaissent dilatés. Les annexes de la peau sont également atteintes. Il n'existe plus de follicules pilo-sébacés. Les fibres musculaires lisses, les glandes sudoripares tendent à disparaître dans ce tissu de sclérose. Les faisceaux nerveux semblent respectés. Pour Lowenbach, la dégénérescence du collagène et du tissu élastique est le phénomène le plus important.

La localisation histologique du pigment est discutée. Pour Pick, le pigment est dans le chorion tout autour des vaisseaux. L'infiltration du derme par des dépôts abondants de pigment produit la saillie de certaines taches. Le bord libre des paupières, l'angle externe de l'œil, le nez, la commissure des lèvres, sont leur siège de prédilection. Pour Neisser, par contre, le pigment est situé dans l'épiderme, rarement dans le chorion. « Dans les endroits qui sont marqués par une accumulation de pigment mélanique, les prolongements interpapillaires du corps de Malpighi se montrent plus abondants et plus serrés qu'à l'état normal. L'augmentation en nombre et en dimensions de ces prolongements paraît être le premier degré d'un carcinome ultérieur. A l'hyperplasie épithéliale répond une production pigmentaire anormale ». Pour

Kaposi, par contre, « l'altération de la pigmentation est évidemment une conséquence du travail d'atrophie, ainsi que cela s'observe aussi dans d'autres cas où l'atrophie se produit ».

Les descriptions ne concordent pas. Des lésions épidermiques et dermiques souvent très différentes sont décrites par les auteurs. La pigmentation serait secondaire à l'atrophie de l'épiderme, à une mobilisation des mélanophores, à une hyperplasie épithéliale. Les cellules pigmentées sont des mélanoblastes ou des chromatophores qui peuvent émigrer dans le derme ; le pigment peut enfin être libre entre les cellules épidermiques et dans le derme. Les auteurs discutent aussi pour savoir quel est l'élément dermique ou épidermique qui est le premier atteint.

Retenons simplement les principales lésions signalées et dont la description est remarquablement simplifiée par Civatte.

Le tégument du sujet atteint de Xeroderma Pigmentosum est un tégument sénile. Sa structure présente un certain nombre de modifications caractéristiques de la « dégénérescence sénile de la peau ». Elles sont au nombre de trois : « il y a un amincissement d'ensemble de tout le tégument, une transformation du collagène en collastine et en collacine et une modification de l'élastine qui devient de l'élacine ». Toute la trame du chorion retient l'orcéine-acide, les trousseaux fibreux se colorent comme les fibrilles élastiques. Cette transformation du collagène en « collastine » est la première et la plus importante des altérations qui constituent la dégénérescence sénile de la peau.

Sur ce fond lésionnel apparaissent les autres altérations qui constituent les lésions élémentaires de la

dermatose de Kaposi. Ce sont : la macule pigmentée, les taches blanches atrophiques, les télangiectasies.

« *La macule pigmentée* s'indique par un nombre plus considérable de mélanoblastes épidermiques, par une grande abondance de granulations pigmentaires dans les couches malpighiennes profondes et par l'apparition d'un grand nombre de volumineux mélanophores dermiques ». La pigmentation est donc à la fois dermique et épidermique. Elle est constituée aussi par des grains pigmentaires libres.

Les taches blanches et atrophiques correspondent à des plages d'atrophie de l'épiderme et du derme qui sont amincis.

Les télangiectasies sont formés de volumineux capillaires dilatés, groupés en pelotons, formant parfois un véritable « petit angiome ».

A la troisième période apparaissent des lésions plus importantes. Elles sont variables et représentées par une ulcération plus ou moins superficielle, un papillome corné, une squame ortho ou para-kératosique, une croûte, une squame croûte. Mais quelles que soient les altérations malpighiennes, ulcéreuses ou verruqueuses, on trouve toujours dans le corps papillaire une infiltration lymphocytaire et plasmocytaire très nettement limitée. « Ces lésions épidermiques, hyperkératosiques et ulcéro-croûteuses, soulignées d'un infiltrat du corps papillaire, constituent les lésions proprement pré-cancéreuses » (Civatte).

Habituellement, les lésions ulcéro-croûteuses évoluent en donnant naissance à un épithélioma spino ou baso-cellulaire; le kératome papillomateux dégénère seulement en épithélioma spino-cellulaire ou encore, plus fréquemment, en une forme intermédiaire très voisine.

Quant aux autres variétés de tumeurs cutanées, elles sont très discutées et semblent plus rares.

En dehors de ce qu'on appelait autrefois « les sarcomes mélaniques », qui sont en fait de véritables épithéliomas pigmentés, Pick a signalé d'authentiques sarcomes conjonctifs.

Ces tumeurs conjonctives prennent souvent naissance à partir des angiomes qui sont pratiquement constants au cours du Xeroderma Pigmentosum (observation de Hadida, d'Eshougues, Morère, observation de Froboes).

Au niveau de l'œil, les lésions élémentaires sont identiques, macules pigmentées, taches angiomateuses, mais les examens histologiques n'ont pu porter que sur les productions néoplasiques très évoluées, ayant nécessité l'énucléation.

Les tumeurs du limbe sont habituellement des épithéliomas spino-cellulaires. Ce sont plus exceptionnellement des tumeurs de nature conjonctive : fibrosarcome, sarcome fuso-cellulaire, fibrome bénin.

Signalons en terminant les *lésions viscérales* découvertes par certains auteurs au cours d'autopsies systématiques.

De Sanctis et Cacchione (1932) trouvent chez un de leurs malades une microcéphalie avec hydrocéphalie interne modérée. L'examen histologique de l'encéphale montre des lésions de dégénérescence simple, de la substance blanche, sans signes d'inflammation. Elle est centrée par des vaisseaux et caractérisée par une hyperplasie de la névroglie cellulaire et fibrillaire, une disparition de la substance blanche, un épaississement des capillaires du cortex cérébral avec péri-artérite des artérioles, sans cellules inflam-

matoires. Les lésions prédominent sur les couches superficielles du cortex frontal et temporal, dont les cellules pyramidales sont raréfiées, atrophiées ; les couches profondes sont mieux conservées.

Ajello signale, à côté de l'atrophie de l'épiderme et du derme, une dégénérescence hyaline des fibres musculaires sous-jacentes à la peau, et décrit des lésions des glandes endocrines : hyperplasie de la médullo-surrénale, altérations des cellules de l'hypophyse, sclérose des ovaires et de la thyroïde.

Follmann, Ballarini confirment l'existence de lésions d'atrophie au niveau du thymus des testicules, des surrénales.

ÉTIOLOGIE

L'âge d'apparition.

La maladie est propre à l'enfant et même au très jeune enfant. Elle apparaît en général dès la première année, ou pas plus tard que la troisième année ; sur 192 cas colligés par Rouvière, le début semble remonter 57 fois à la première année et 31 fois à la seconde année. Sur 50 cas, Archambault trouve les proportions suivantes :

— première année : 25 cas, soit 50 %,

— deuxième-troisième années : 20 cas, soit 40 %,

— quatrième-cinquième années : 3 cas, soit 6 %,

— huitième-neuvième années : 2 cas, soit 4 %.

En réalité, l'affection semble pouvoir débuter encore plus tôt ; dans la littérature, des cas sont observés dès le troisième mois (Muller, 1919, Vigne et Lombard) ou le sixième mois (Junès, 1930 - Harley-Haynes, 1936 - Lefranc, 1939), ou même à la naissance (Chaves, 1949).

Mais il est difficile d'apprécier l'époque exacte où sont apparus les premiers signes. Ceux-ci sont banaux, communs à de nombreuses dermatoses, l'érythème est peu significatif, la pigmentation n'inquiète pas les parents qui consultent toujours avec un certain retard.

Pour notre part, nous n'avons vu que des formes évoluées, arrivées au troisième stade néoplasique et, dans la clientèle hospitalière, souvent très insouciante, il est malaisé d'obtenir des précisions sur le début d'une affection qui date déjà de plusieurs années.

Plus rarement, la maladie s'installe pendant la seconde enfance, ou même plus tard, à l'âge adulte. Une malade de Ducastel avait 8 ans ; les premiers signes apparaissent à 14 ans chez les jeunes filles examinées par Kaposi et par Guzman ; à 18 ans chez le garçon de Hutchins.

Depuis la première observation de Xeroderma Pigmentosum tardif chez un homme âgé de 35 ans (Schwimmer, Congrès de Dermatologie de Paris, 1889), plusieurs cas ont été publiés (Petouraud, Gate et Treppoz - Michel et Eyrand, Nicolas, Rousset et Colas) ; parmi les observations plus récentes, citons celle de Thomas, Puech, Naudascher et Rouault de la Vigne (1947) : il s'agit d'un soldat captif en Allemagne, rapatrié pour Xeroderma Pigmentosum tardif, apparu à l'âge de 32 ans ; celles de Vachon (1950), de Cuilleret et Vayre (1952).

LE SEXE.

Le sexe ne semble pas jouer un rôle important pour Rouvière (1910), Macklin (1936), qui trouvent respectivement, sur 192 et 460 cas, un pourcentage

à peu près équivalent de malades des deux sexes. Par contre, Gauthier et Lefranc trouvent une atteinte élective du sexe masculin dans une proportion voisine de trois pour une, « exactement 81,40 % de garçons pour 28,50 % de filles ». Dans notre statistique, la prédominance est en faveur du sexe masculin dans 75 % des cas : 15 garçons pour 5 filles.

Le pays, la race.

Il est classique d'insister sur la fréquence du Xeroderma Pigmentosum dans les pays de forte luminosité ; la maladie serait plus répandue dans le bassin méditerranéen (Blanc, Lepinay et Pietri - Gambini), de même l'atteinte élective des milieux ruraux (Gauthier, Lefranc, Marill), l'immunité de la race noire, des bruns vis-à-vis de cette affection, sont soulignés (Viallefont, Anderson et Begg).

En fait, le Xeroderma Pigmentosum se rencontre dans tous les pays, dans toutes les races.

Il a été surtout décrit, au début, en Allemagne, en Angleterre, en Russie, en Pologne, en Amérique du Nord. En Chine, au Japon, en Suède, en Norvège, plusieurs observations sont rapportées. Par contre, en 20 ans, deux cas seulement sont recueillis au Sahara (Simonnet, 1951), de 1894 à 1949, trois cas seulement au Portugal.

La race noire ne semble pas indemne. Le premier cas est rapporté par Ch. Nicolle en 1920 et concerne un mulâtre de Tripolitaine. Par la suite, Lowenthal et Trewel chez des noirs de l'Ouganda, Hamilton et King chez des nègres d'Amérique, confirment l'existence du Xeroderma.

L'atteinte élective du milieu rural est un fait d'observation courante, mais qui demande à être interprété ainsi que nous le verrons par la suite.

En Algérie, à l'exception des deux premières observations rapportées par Montpellier, tous les malades sont des « Kabyles ». Ils appartiennent presque exclusivement au milieu rural et sont originaires en majorité du département de Constantine (Hadida et ses Collaborateurs, Gauthier, Lefranc), « plus particulièrement du secteur Nord de ce département, vers les plaines littorales qui forment l'hinterland de Philippeville et de Bône » (F. Marill).

Nos 20 malades sont eux aussi des Kabyles. Un seul est citadin, mais les autres sont des fellahs ou des enfants de cultivateurs vivant à la campagne. 10 malades proviennent du département de Constantantine, 8 du département d'Alger. Une enfant est originaire d'Oujda, une femme de la région d'Oran.

La fréquence du xeroderma pigmentosum.

Sans être exceptionnelle, l'affection est assez rare. Bien que les chiffres varient suivant les auteurs, le nombre total des observations semble peu élevé : 10 cas en 1882 (Kaposi), 53 en 1891 (Besnier, Doyon), 333 cas en 1924 (Siemens et Kohn), 220 seulement pour Junès en 1925, 330 en 1935 pour Viallefont, 460 en 1936 (Macklin), seulement 460 cas pour Reese en 1943.

En Afrique du Nord, 22 cas tunisiens, soit environ 1/10 des cas mondiaux en 1930 ; en Algérie, 9 cas de 1920 à 1938, 8 de 1945 à 1950, 16 en 1953 à notre seule connaissance, dont 11 observés par nous, 4 par Marill à Constantine, 1 cité par Arroyo (observation

publiée à la réunion ophtalmologique du 10-4-1954), soit, au total, 33.

Ces chiffres en eux-mêmes sont peu significatifs, la fréquence est mieux appréciée en comparaison avec d'autres critères. Elle peut être évaluée en fonction du nombre de naissances dans un pays ou une région donnée ; cette recherche s'est révélée pratiquement impossible en Algérie où l'élément autochtone ne peut être recensé avec précision.

On peut aussi établir les pourcentages de fréquence par rapport aux maladies cutanées dans les consultations publiques ou privées. Guzman, sur un ensemble de 1.350 cas d'épithéliomas de la peau, traités à l'Institut de Radium de Santiago, rencontre 8 cas de cancers développés sur Xeroderma Pigmentosum. Dans notre série, tous les malades présentent des lésions très évoluées avec manifestations oculaires. Nous avons tenu compte de cette particularité pour évaluer la fréquence du Xeroderma Pigmentosum par rapport aux consultants pour maladies des yeux très communes en Algérie.

A la Clinique Ophtalmologique, en 1953, sur 5.475 malades venus consulter pour la première fois, 11 Xeroderma Pigmentosum ont été observés. La fréquence semble donc assez faible ; mais sur ce même chiffre, nous voyons 12 néoplasies de la cornée ou du limbe ; ainsi la proportion est sensiblement la même.

La fréquence de l'affection peut aussi être étudiée dans le temps. En 1920, la maladie semble exceptionnelle pour Parrot. « Nous la tenons donc pour très rare dans le département de Constantine. En onze ans de pratique de la médecine dans les milieux indigènes ruraux, les plus divers, nous n'avons ren-

contré le Xeroderma Pigmentosum qu'une seule fois. L'affection est trop nettement caractérisée pour qu'elle ait jamais pu échapper à notre diagnostic. »

Par contre, E. Hadida, en 1948, remarque que la maladie semble augmenter de fréquence et qu'on la retrouve particulièrement dans le département de Constantine ; pour cet auteur, ce n'est qu'une apparence. Elle est due aux faits suivants : on découvre mieux le Xeroderma Pigmentosum quand on le cherche. Souvent les mêmes observations sont publiées à nouveau. Il faut reconnaître aussi que les malades consultent plus fréquemment depuis quelques années.

Cependant, il suffit de comparer les chiffres relevés pour les observations européennes au cours des dernières années pour remarquer que cette recrudescence des cas de Xeroderma Pigmentosum ne se produit pas uniquement en Algérie. Ce critère chronologique nous semble particulièrement significatif, tant du point de vue pronostic que pathogénique. Il s'expliquerait peut-être, à côté des considérations soulevées par Hadida, par le facteur étiologique le plus important de cette maladie, l'hérédité et son mode de transmission particulier.

L'hérédité dans le xeroderma pigmentosum.

Les premiers cas de la maladie concernaient des fratries ; les 10 maladies de Kaposi formaient 2 groupes de 2 frères et 2 groupes de 3 frères et sœurs. Taylor observe 7 frères atteints de l'affection, Klein, 5 frères.

« *La prédisposition congénitale* » est admise par Besnier et Doyon qui soulignent l'apparition fréquente de la maladie chez des frères et sœurs. D'autre part, plusieurs auteurs insistent sur la fréquente

consanguinité des parents des malades (Taylor, Vidal, Manthus, Adrian, Siemens et Kohn).

Cependant, le caractère héréditaire du Xeroderma Pigmentosum fut long à reconnaître. Pour Rouvière, l'hérédité est exceptionnelle. En 1920, Ch. Nicolle écrivait : « La maladie offre cette particularité que sans être héréditaire, elle frappe fréquemment plusieurs collatéraux ». Ce n'est qu'après les travaux de Cockayne, de Macklin, que l'hérédité du Xeroderma Pigmentosum est admise. Elle est confirmée par la plupart des auteurs modernes (Touraine, Lamy, Degos).

Lamy, en 1952, dans son précis de Génétique Médical, écrit que le Xeroderma Pigmentosum se transmet suivant le *mode récessif*. « Le Xeroderma Pigmentosum est dû à la présence d'un double gène récessif autosomique ». Touraine, Degos, classent le Xeroderma Pigmentosum dans les géno-dermatoses dysplasiques.

Le mode de transmission est encore très discuté, récessivité simple par Macklin (1936), Touraine (1941), récessivité partiellement liée au sexe (Haldane (1936), Macklin (1945), Anderson et Begg (1948), Touraine (1952). Le gène pathologique serait situé sur la partie commune aux deux hétérochromosomes, entre les loci de l'achromatopsie et de la maladie d'Oguchi. Ce qui expliquerait l'atteinte prédominante des enfants du même sexe dans les fratries.

Ces incertitudes semblent liées à plusieurs facteurs. Ceux-ci sont communs à toutes les affections héréditaires à caractère récessif, ainsi que le soulignent les généticiens (Haldane, Touraine, Lamy).

Ce sont des facteurs d'ordre documentaire (forme fruste, formes inapparentes de la maladie, difficultés

anamnestiques, dispersion des familles, petites dimensions des familles humaines), les particularités de la génétique (facteurs semi-léthal du gène récessif qui interrompt les pedigrees et les fausse, pléiotropie ou polymérie de l'affection), et enfin l'application encore toute récente de la génétique aux affections humaines.

Plusieurs arguments plaident cependant en faveur de l'origine héréditaire et du caractère récessif du Xeroderma Pigmentosum.

Bien que l'affection n'existe pas dès la naissance, ne soit pas congénitale, l'origine génétique de la maladie est prouvée tout d'abord par la précocité de sa date d'apparition.

Conformément aux idées de Touraine, les anomalies récessives comportent souvent un pronostic plus grave. La polyléthalité infantile, une mortalité précoce, sont fréquentes dans les familles à anomalie récessive. De même, les génodermatoses récessives s'accompagnent souvent de troubles psychiques (Mlle Lambergeon).

Les arguments suivants sont beaucoup plus importants ; le Xeroderma Pigmentosum vérifie les lois de la génétique. Pratiquement, une affection héréditaire récessive présente les caractères suivants :

1° - Dans les pédigrees, les cas ne se suivent pas en descendance directe. Le sujet taré descend presque toujours de deux parents dont l'apparence est normale. Autrement dit, un malade atteint de Xeroderma Pigmentosum ne peut résulter que du croisement de deux hétérozygotes. Parmi les descendants, 75 % seront d'apparence normale (25 % d'homozygotes normaux ne transmettront pas la maladie, 50 % d'hétérozygotes phénotypiquement normaux

seront des conducteurs), 25 % seulement seront des homozygotes tarés.

2° - La transmission de la tare est indirecte, fraternelle ou collatérale. Les cas familiaux se voient généralement soit entre frères et sœurs, soit entre cousins, soit entre oncles et tantes et neveux ou nièces, mais jamais entre père ou mère et enfants. Seulement deux observations très anciennes dues à Couillaud et Moberg font état d'une transmission directe du Xeroderma Pigmentosum.

3° - Il y a souvent consanguinité entre les deux générateurs qui sont cousins ou issus de la même souche. Selon Sutter et Tabah, le coefficient moyen de consanguinité de la population française ou « coefficient alpha » de F. Berstein est évalué à 1,76 % pour la France entière durant la période 1926-1945. Ce coefficient représente la probabilité pour qu'un croisement entre deux individus pris au hasard dans la population soit en réalité consanguin. Il est évident que ce coefficient qui représente le pourcentage des mariages endogames varie suivant le pays ou la région considérée. Très bas dans les pays à grand brassage de population, tels que les Etats-Unis, où il est évalué à 0,2 % par Macklin (1936), à 0,6 % par Lamy (1952), il s'élève à 1,76 % pour la France en 1945 (Sutter-Tabah), à 1 % en 1952 (Lamy). Par contre, dans certaines régions, les îles, les pays de montagne, les départements ruraux isolés, ce coefficient est très fort 6,75 % pour la Corse, 7,10 % dans les Alpes pour les arrondissements de Saint-Jean-de-Maurienne (Sutter).

Le fait de rencontrer dans la généalogie ascendante des malades atteints de Xeroderma Pigmentosum une consanguinité supérieure aux coefficients alpha

les plus élevés, est un argument de plus en faveur de l'hérédité récessive de la maladie.

Le chiffre de la consanguinité varie suivant les auteurs : 11,8 % pour Adrian (1906), 12 % pour Bayard (1919), 14,70 % pour Rouvière, 17 % pour Bering et Barnewitz, 21,2 % pour Macklin, qui admet que ce taux est inférieur à la réalité et pense que la consanguinité existe dans 1/4 des cas, chiffre confirmé par Siemens et Kohn, Lamy.

Sur 11 cas observés par nous en 1953, nous n'avons pu, malheureusement, recueillir des antécédents héréditaires précis que chez 4 malades. 7 malades n'ont pu fournir de données anamnestiques de valeur (enfants trop jeunes, parents absents ou décédés) ; nous pouvons les considérer comme issus de 7 familles normales. Quatre malades constituant deux groupes de frères et sœurs sont issus de deux familles dont les parents étaient cousins germains, soit deux familles sur un total de 9, ce qui fait un rapport voisin de 1/4 égal au taux de consanguinité trouvé par Siemens et Kohn sur une statistique de 333 cas.

L'hérédité récessive du Xeroderma Pigmentosum nous semble un facteur étiologique particulièrement significatif. C'est ce facteur qui explique la fréquence de l'affection en Afrique du Nord.

Bien que nous ne connaissions pas le coefficient alpha de ce pays, plusieurs faits semblent prouver que l'apparition de l'affection est due à un taux anormalement élevé d'endogamie : « Le mariage consanguin a toujours été fort à la mode parmi les Arabes » (Junès, 1925), c'est pourquoi le Xeroderma Pigmentosum se retrouve essentiellement dans le milieu indigène.

Les cas observés proviennent de foyers bien particulièrement localisés, en Tunisie, dans la région Nord du Cap Bon ; en Algérie, parmi les populations rurales de l'hinterland de Philippeville-Bône. C'est dans ces mêmes populations où le coefficient alpha est vraisemblablement très élevé que l'on retrouve avec une fréquence anormale d'autres affections héréditaires récessives, telles que l'albinisme généralisé.

C'est enfin le mode de transmission particulier de la maladie qui explique sa fréquence croissante en fonction du temps. Il ne s'agit pas seulement d'un phénomène apparent, mais d'une loi générale vérifiée en génétique humaine.

Suivant les constatations de Haldane pour les populations d'Europe Occidentale, la panmixie, aussi paradoxal que cela puisse paraître, multiplie la fréquence des tares récessives.

L'exogamie a pour conséquence la multiplication des hétérozygotes. Dans ces conditions, les gènes non éliminés sont capables de se rencontrer dans les générations suivantes pour donner naissance à des homozygotes tarés.

Le brassage des populations est un phénomène caractéristique de notre civilisation ; en Algérie, il est particulièrement important dans la population kabyle. La baisse du taux de consanguinité qui en résulte multiplie la fréquence de la maladie en reculant l'époque d'équilibre stable entre la disparition des porteurs de la tare récessive et l'apparition de nouveaux hétérozygotes conducteurs de la tare.

L'INFLUENCE DES FACTEURS EXTRINSÈQUES.

Cette étiologie semble parfois surestimée dans quelques observations où il est souligné avec insistance le rôle de la lumière, des carences alimentaires et des avitaminoses. Remarquons que, classiquement, les carences et les avitaminoses inhibent le développement de cancers. Quant à l'excès de lumière ou de certaines radiations nocives, il ne semble pas jouer pour créer la maladie. Au Sahara, pays particulièrement ensoleillé, en 20 ans, deux cas seulement sont rapportés. La lumière est une cause surajoutée, accessoire, qui intervient surtout pour modifier l'aspect clinique, en plus ou en moins, expliquer peut-être les poussées évolutives. Cependant, du point de vue thérapeutique, c'est encore, actuellement, ce facteur secondaire qui doit être le moins négligé.

En résumé, le Xeroderma Pigmentosum est une génodermatose, ce qui semble expliquer les particularités étiologiques observées en Afrique du Nord : l'affection touche exclusivement le milieu rural indigène montagnard ; elle est localisée au pays de langue « kabyle » en Algérie, et, du fait du brassage de cette population, paraît appelée à présenter une fréquence apparente plus grande dans les années à venir.

PATHOGÉNIE

Discuter la pathogénie du Xeroderma Pigmentosum, c'est, en fait, évoquer les nombreuses théories des cancers cutanés qui surviennent au cours de l'affection, et même du cancer en général. Plusieurs opinions s'affrontent.

Citons, pour mémoire, les anciennes hypothèses : *théorie nerveuse* de Gagey, *théories infectieuses* très nombreuses de Funck, Greeff, Sabrazes, Mendes da Costa, Chevallereau et Offret, Ch. Nicolle, Couillaud, puis Junès, incriminant successivement des coccidies, des microcoques, des virus connus (variole) ou inconnus, l' « hérédo-syphilis ».

Différents traitements, peu efficaces par ailleurs, sont basés sur des interprétations pathogéniques de la maladie qui invoquent tantôt des *facteurs toxiques* (l'arsenic pour Darier), tantôt des *carences* plus ou moins complexes en vitamine PP (Gougerot), en vitamine A (Vigne - Lombard), ou des *troubles endocriniens* : hypothyroïdie pour Pringle, puis Silberstein, insuffisance hypophysaire isolée (Rivelloni) ou

associée à d'autres atteintes endocriniennes (Ajello, Follmann).

Actuellement, deux tendances pathogéniques restent en présence : la théorie exogène, la théorie endogène.

L'influence des facteurs extrinsèques : irritation chronique due aux infection, et en particulier du milieu ambiant, de la lumière (Pringle), fut à la base d'une pathogénie soutenue dès le début par Unna et Pick, et qui eut un succès considérable.

De nombreux auteurs s'efforcèrent d'apporter à cette théorie des arguments d'ordre clinique et expérimental.

Sur le plan clinique, il est classique d'insister sur la fréquence des cancers cutanés au niveau des régions découvertes, en particulier de la face (Denoix, Simitch) ou des régions cutanées irritées par les traumatismes, les infections (Montpellier). Toutes les fois que la peau subit une dénutrition, plus ou moins prononcée, soit par maladie, soit par involution sénile, c'est en ce point qu'elle présente au plus haut degré des altérations pigmentaires et, plus tard, des tumeurs.

Ces tumeurs seraient plus fréquentes chez le blanc que chez le noir, chez les paysans et les marins qui sont plus exposés aux intempéries que les citadins, les femmes.

La face est la région à « phototropisme » ou « héliotropisme par excellence » (Loeb), c'est-à-dire celle où l'action lumineuse s'exerce avec le plus d'énergie. Ainsi s'expliquerait au cours du Xeroderma Pigmentosum le siège électif des lésions les plus graves sur les régions découvertes, des dégénérescences malignes

sur le visage. « C'est, en effet, souvent au niveau de l'œil ou encore, comme l'a remarqué Cuenod, au niveau des parties immédiatement voisines de l'œil, nez, pommettes, front, que la pigmentation a présenté sa plus grande intensité, qu'ont débuté les premières manifestations néoplasiques » (Junès).

De même, le pourcentage élevé des cas ruraux de Xeroderma Pigmentosum, la fréquence relative de l'affection dans les pays à luminosité intense, sont pour Junès et Gambini entre autres auteurs, en faveur de cette pathogénie.

Plus récemment, Harvey-Haynes, observant une fillette de 4 ans, qui présente un Xeroderma Pigmentosum au troisième stade néoplasique, insiste sur le fait que cette enfant, habitant sur un chaland, est constamment soumise à l'action des rayons solaires.

Se basant sur la similitude des lésions du Xeroderma Pigmentosum et de certaines radiodermites chroniques, Dubreuilh, puis Gougerot, admettent qu'elles sont provoquées par des rayonnements peu pénétrants de courte longueur d'onde.

Sous le nom de radiolucites, Gougerot désigne « les altérations cutanées produites par les rayons de courte longueur d'onde du soleil et qui présentent des analogies avec les radiodermites ». Il groupe ainsi toute une série d'états morbides reliés entre eux par des transitions insensibles, allant de l'enfance à la vieillesse, et dont le Xeroderma Pigmentosum, les « lucites » des adultes (carcinome des gens de mer de Unna), les lucites des vieillards (kératose sénile de Dubreuilh) sont « les trois échelons les plus connus ».

Sur le plan expérimental, différents auteurs étudient l'action des rayons de courte longueur d'onde, en particulier des Ultra-Violets, des rayons X.

Low (1906), chez un enfant de 3 ans 1/2 atteint de Xeroderma Pigmentosum, fait des irradiations ultra-violettes suivant la technique de Finsen. Il remarque l'extrême sensibilité de la peau du malade à la lumière ; sous cette influence se produirait de la pigmentation, mais l'auteur n'observe pas de dégénérescence cancéreuse. Il conclut « que le Xeroderma Pigmentosum résulte d'une absence congénitale des forces de résistance à l'action de la lumière ».

Hahn et Weik reprennent ces expériences et notent deux résultats :

1°) la peau du malade réagit plus vivement qu'une peau saine ;

2°) la réaction est d'autant plus vive que les surfaces irradiées possèdent moins de pigment.

Celui-ci a donc un rôle de défense vis-à-vis des rayons de courte longueur d'onde. Les sujets blonds seraient plus sensibles que les bruns.

Roffo ayant montré qu'au niveau de la peau l'effet des radiations solaires est dû aux rayons ultra-violets, utilise pour ses expériences des lampes à vapeur de mercure qui produisent un grand nombre d'ultra-violets.

Il confirme les résultats de Hahn et Weik :

A) Les sujets peu pigmentés sont plus sensibles à l'action des ultra-violets ;

B) Les réactions actiniques produisent chez ces sujets des lésions pré-cancéreuses.

Au niveau des téguments qui sont le siège de phénomènes phototoxiques, on voit apparaître un début

de pigmentation, une hyperplasie épithéliale avec acanthose et formations hyper-kératosiques arrivant à constituer des lésions semblables à celles de la kératose sénile et du cancer de Unna.

Ces lésions pré-cancéreuses d'origine actinique sont précédées par des « taches pigmentées de dimensions variables, irrégulières et d'une coloration jaunâtre, alternant avec des taches achromiques entre lesquelles on remarque une dilatation assez grande des capillaires et des veinules » (Juan et Basso), description qui s'applique aussi bien aux lésions du Xeroderma.

Plus récemment, Rabut (1950) retrouve chez un malade une sensibilité très vive aux ultra-violets.

Dans la nature, les ultra-violets représentent seulement 5 % du spectre solaire, mais ils sont très énergétiques. Leur spectre s'étend sur 5 octaves de 4.000 à 1.600 angstrôms ; il est divisé en trois tranches A, B, C ; c'est dans la tranche B comprise entre 2.800 et 3.150 A° que se situeraient les rayons cancérigènes (Lynch, Busch et Baumann).

Les rayons X, dont la longueur d'onde est encore plus courte, doivent être plus actifs. Sur une peau normale, les rayons X déterminent un érythème aigu, puis de la pigmentation. Scherber les applique pendant 10 minutes sur la peau d'un malade. Il observe de l'érythème, de la vésiculation le deuxième jour et, enfin, de la pigmentation.

A la suite de ces expériences, il est classique de souligner la radio-sensibilité particulière de la peau xérodermique et d'insister sur le danger que présente la radio-thérapie chez ces malades.

Cette radio-sensibilité serait due à une substance chimique photo-sensibilisante ou cancérigène. Suc-

cessivement, l'hématoporphyrine, la coproporphyrine, le cholestérol, la mélanine ont été incriminés.

L'hématoporphyrine, dont le rôle photosensibilisant a été mis en évidence par Mc All Anderson (1898) est retrouvée par Kossanovics dans les urines 13 fois, chez 15 sujets atteints de Xeroderma Pigmentosum. Margarot découvre de la coproporphyrine dans les urines d'une enfant de 11 ans et pense l'avoir mise en évidence au niveau des lésions cutanées grâce à la lumière de Woods. Il faut remarquer cependant que la pellagre, qui est le type même des radiolucites par photosensibilisation d'origine porphyrinique, se complique exceptionnellement de cancers cutanés. Deux observations seulement en sont rapportées, dont l'une est d'ailleurs contestable. (Lynch, Rutledge et Kelly).

Pour Roffo, c'est le cholestérol qui intervient dans la photosensibilisation de la peau et l'éclosion des cancers. « La lumière solaire peut être considérée comme un agent fixateur du cholestérol ». Rappelons que le noyau polycyclique du cholestérol est voisin du point de vue chimique de celui des hormones sexuelles et des carbures cancérigènes. La cholestérine joue un rôle important dans la synthèse de ces hormones et a été retrouvée récemment en quantités importantes dans les extraits éthérés des cancers mammaires (Menini - Zoli, 1953).

Streit, dans son travail sur les « épithéliomas cutanés pigmentés », pense que c'est la mélanine ou plus exactement « les produits intermédiaires de ce pigment qui ont un rôle dans la cancérisation possible de ces états pré-cancéreux ».

Sous l'influence du soleil, l'élaboration de la mélanine serait hâtive, imparfaite et donnerait naissance

à des produits cancérigènes. « La présence de mélanine imparfaite au sein des lésions actiniques est prouvée par le fait suivant : la coloration à l'hémalun éosine ne révèle que le pigment adulte parfaitement constitué, tandis que l'imprégnation argentique (Fontana-Tribondeau) révèle les stades imparfaits de la mélanine ».

Streit confirme le développement habituel des épithéliomas cutanés dans les zones soumises aux rayons solaires. Il insiste sur la fréquence de ces épithéliomas en Algérie, aussi bien chez l'Indigène que chez l'Européen, sur leur prédominance dans le sexe masculin, due « vraisemblablement au grand nombre d'agressions surtout actiniques dont sont l'objet les téguments du visage ».

A cette thèse, qui fait une place plus ou moins importante aux facteurs acquis, s'opposent les partisans de l'INNEITÉ DE L'AFFECTION. Pour Besnier et Doyon, « il est manifeste que tous les irritants cutanés, le soleil, l'air marin, la chaleur ou le froid peuvent faciliter l'évolution, peut-être l'éclosion de la lésion, mais certainement ils ne sauraient produire de toutes pièces une maladie aussi rare, aussi familiale, aussi solidement constituée dans ses phases et sa terminaison ».

Kaposi est encore plus formel : « On ne peut pas plus faire intervenir ces causes pour le Xeroderma Pigmentosum que pour les taches de rousseur. Ni l'expérimentation, ni les faits ne répondent à cette manière de voir. » De nombreuses contradictions, en effet, peuvent être relevées à l'encontre de l'influence exclusive des radiations solaires.

Sur le plan clinique, bien que les lésions prédominent habituellement au niveau des parties décou-

vertes, elles peuvent se généraliser à tous les téguments. L'atrophie et la pigmentation cutanées existent fréquemment au niveau de l'abdomen, des épaules, sur la face antérieure du thorax qui ne sont pourtant pas exposés au soleil. Par contre, la dégénérescence maligne est exceptionnelle au niveau des avant-bras, des mains. Nos malades ne présentent aucune dégénérescence au niveau des extrémités ; chez eux, cependant, ces régions atteintes de lésions pré-cancéreuses sont soumises aux mêmes agressions que la face.

La maladie serait plus fréquente sous certains climats. En fait, nous avons vu au chapitre étiologique qu'elle peut s'observer dans tous les pays, chez toutes les races.

L'analogie des lésions du Xeroderma Pigmentosum avec les radiodermites et les autres dermatoses actiniques n'est pas un argument, les processus réactionnels de l'organisme et de la peau en particulier sont limités, un même aspect morphologique ne permet pas de conclure sur l'étiopathogénie d'une lésion.

La pigmentation, les nævi, les télangiectasies de la peau, de l'œil, sont des lésions banales, très fréquentes chez les sujets sains : la dégénérescence cancéreuse de ces lésions ne présente pas un caractère fatal comme chez le xérodermique.

Sur le plan expérimental, successivement les rayons solaires, puis des radiations plus courtes, ultra-violets, rayons X, ont été essayés pour expliquer l'action de la lumière. Nous avons cependant vu que, dans la nature, le spectre nocif est très limité, compris dans une étroite bande.

Les conclusions de Low, Hahn et Weik, Roffo, ne sont pas confirmées par tous les auteurs, souvent

même les résultats sont contradictoires, voire paradoxaux. Berlin, chez une fillette de 2 ans 1/2 atteinte de Xeroderma Pigmentosum, étudie l'action de diverses radiations et substances photochimiques sur les différents territoires cutanés. Il constate que les ultra-violets donnent une réaction très forte, très prolongée au niveau de la peau saine, au-dessous de la normale sur la peau malade. Après une application de rayons alpha à la dose totale de 1.000 r en 30 heures, la réaction est normale sur les zones pathologiques, alors qu'elle se prolonge au niveau de la peau saine. Les substances photochimiques ne provoquent aucune réaction. De même, chez un enfant de 10 ans, Lombard, Montpellier, Bartoli et Chiapponi observent que les téguments n'ont pas réagi à une forte dose d'ultra-violets, normalement irritante. Anderson et Begg, utilisant des lampes à vapeur de mercure, remarquent que la réaction au rayonnement ultra-violet est plus violente chez les témoins que chez les malades. Pour Rothman, les sujets atteints de Xeroderma réagissent normalement aux rayons X, aux ultra-violets, aux infra-rouges, au thorium X. Rouvière, après une application de rayons X, note une atténuation de la pigmentation. Perrin et Dupeyrac améliorent un malade après 44 séances de radiothérapie. Gougerot vante les effets de la Buckythérapie.

La substance photosensibilisatrice ne semble pas mieux connue. Nombreux sont les auteurs qui n'ont pas trouvé trace dans le sang, les urines des malades de porphyrines ou du porphyrinogène (Usuba, Rabut, Montpellier, Elsässer, Marill).

Dans notre série, sur 11 malades hospitalisés en 1953, 10 avaient un taux normal de porphyrinurie

inférieur à 50 gamma (M. Sabon) ; la 10e malade, une enfant de 13 ans, présentait une forte fluorescence des urines retrouvée sur plusieurs échantillons, prélevés pendant plusieurs jours, mais elle venait de subir un traitement par le radium sur un vaste épithélioma temporal droit. Cliniquement, ce taux élevé de porphyrines coïncidait avec une amélioration considérable de son état local.

Suivant Degos, le rôle des agents photosensibilisateurs internes ne doit pas être exagéré. Dans la grande majorité des lucites par phototraumatisme, si on excepte la photosensibilisation de la porphyrinurie congénitale et familiale, le taux de la porphyrinurie est normal, inférieur à 60 gamma. Inversement, les porphyrinuries observées au cours de la fièvre typhoïde, de la pneumonie, des intoxications au sulfonal, ne s'accompagnent pas de photosensibilisation.

Le rôle du cholestérol dans la cancérisation des états pré-cancéreux, son métabolisme cutané sont encore mal connus. Sa transformation au niveau des organes récepteurs en produits cancérigènes n'est pas encore prouvée. Retenons simplement que le taux du cholestérol sanguin n'est pas plus élevé chez nos malades que chez des sujets sains. Cette observation, contraire aux données classiques, semble confirmée par les résultats d'Alessandri et Lehmann. Ces auteurs notent que la cholestérolémie est le plus souvent normale chez les cancéreux, tout au moins en Afrique du Nord.

Aussi, niant tout facteur exogène, de nombreux auteurs pensent que le Xeroderma Pigmentosum est lié à une anomalie héréditaire. Il ne s'agit plus d'hypersensibilité, mais d'une déficience des propriétés

physiologiques de défense de la peau contre certains rayonnements. Le siège de cette anomalie est peu connu.

Pour Kaposi, les phénomènes pathologiques sont localisés au niveau de la peau. Le Xeroderma serait dû à une anomalie de formation et de la nutrition de l'épiderme ou du stratum papillaire dans sa partie vasculaire et pigmentée. L'irritation chronique, la suractivité de la couche papillaire peuvent provoquer à la longue des cancers. Ce processus est identique pour Kaposi à ce que l'on voit chez les vieillards, chez qui des nævi verruqueux ou pigmentaires, stationnaires durant de longues années, se modifient et dégénèrent.

Le Xeroderma Pigmentosum ne serait qu'une sénilité précoce de la peau avec atrophie et pigmentation, évoluant vers la cancérisation.

Gougerot, tout en insistant sur le rôle de la lumière, admet la prédisposition héréditaire qui serait commandée par la syphilis des ascendants. « Cette fragilité de la peau du Xeroderma Pigmentosum est comparable aux autres fragilités tissulaires. Le Xeroderma Pigmentosum présente un terrain radiosensible, par un mélange de sénescence et de terrain nævique. »

Ballarini localise le vice de formation au niveau du système endocrinien. Observant deux enfants qui présentent un Xeroderma Pigmentosum associé à des signes de dysfonctionnement hypophysaire, il déclare que « la pathogénie du Xeroderma Pigmentosum doit être attribuée à des troubles endocriniens sous l'influence d'une cause dystrophiante qui reste à découvrir ».

Pour Rivelloni, l'influence pathogène est encore plus générale. Il souligne la coexistence des déviations somatiques et mentales, des dysgénésies au cours du Xeroderma Pigmentosum, et se demande si on ne doit pas mettre en cause un facteur dystrophiant congénital.

Ce facteur agirait soit directement sur les feuillets ectodermiques embryonnaires, desquels dérivent la peau et le système nerveux, soit indirectement par l'intermédiaire des glandes endocrines sur les territoires cutanés et nerveux. Dans son cas, en effet, il relève un hypofonctionnement hypophysaire et parathyroïdien.

Pour Elsässer, Thieml et Freusberg, l'origine des perturbations observées dans le Xeroderma Pigmentosum se trouverait au niveau des centres hypothalamo-hypophysaires.

En faveur de cette théorie endocrinienne, les auteurs rappellent la fréquence des troubles somatiques et endocriniens, l'existence de signes nerveux et d'anomalies psychiques. Chez leur malade, l'atteinte diencéphalo-hypophysaire semble s'objectiver par une dilatation du troisième ventricule et des citernes de la base, mise en évidence par la pneumo encéphalographie.

Dans notre série de malades, nous trouvons aussi des signes diencéphalo-hypophysaires, ce sont :

1) les troubles endocriniens et somatiques ;

2) les altérations psycho-électriques. Celles-ci sont caractéristiques d'une atteinte des centres de l'électrogénèse cérébrale qui siègent au niveau de la base du troisième ventricule.

Par contre, les signes nerveux, les anomalies radiologiques manquent. Cette variation symptomatique n'infirme pas la théorie neuro-endocrinienne du Xeroderma Pigmentosum. Elle existe aussi dans d'autres syndromes neuro-hypophysaires, qui peuvent être plus ou moins au complet.

Même dans les formes cutanées pures de la maladie, sans signes d'idiotie xerodermique, il existe, à notre avis, une altération qui traduit l'atteinte neuro-hypophysaire, ce sont les troubles de la mélanogénèse. Ils peuvent aussi, d'ailleurs, être absents (observations d'Audry et d'Archambault).

Cependant, deux objections peuvent être soulevées contre cette dernière théorie :

1° - Il n'existe pas, pour l'instant, de substratum anatomique ou histologique de l'atteinte neuro-hypophysaire qui apparaît surtout fonctionnelle.

2° - Les relations de cause à effet entre le Xeroderma Pigmentosum et le syndrome diencéphalo-hypophysaire ne sont pas encore prouvées ; notons simplement leur coexistence fréquente.

En résumé, plusieurs facteurs étiopathogéniques sont mis en cause. Aucun d'entre eux, envisagé isolément, n'est suffisant pour expliquer le développement de l'affection. Il est probable que c'est la conjonction nécessaire des facteurs génétiques, neuro-endocriniens, pré-cancéreux lésionnels, irritatifs, qui explique l'éclosion de la maladie.

« A notre avis, il en est ici comme pour les autres cancers de la peau ou des autres régions et dans le développement duquel intervient si fréquemment une irritation d'origine externe, le rôle de l'irritant n'est possible que parce que les tissus sont déjà altérés. » (Junès).

Malheureusement, nous ne connaissons encore que le facteur occasionnel, la lumière.

Du point de vue prophylactique, son action reste des plus importantes, puisqu'en définitive c'est la lumière qui décide de l'apparition et des localisations du processus cancéreux.

TRAITEMENT

De nombreux traitements ont été proposés pour lutter contre le Xeroderma Pigmentosum et arrêter son évolution. « Dans certains cas, ils ont paru donner des résultats satisfaisants, mais il est peut-être prudent de ne voir là qu'une simple coïncidence » (Couillaud). Malgré cette restriction classique, l'attitude du médecin ne doit pas se cantonner à une expectative découragée.

Savoir qu'un malade atteint de Xeroderma Pigmentosum possède une prédisposition à l'égard du cancer cutané implique un traitement prophylactique qui comporte essentiellement :

— des règles eugéniques,

— des soins d'hygiène générale,

— de soins locaux.

Les règles eugéniques découlent des notions génétiques exposées au chapitre étiologique. Lorsque, pour la première fois, un cas de Xeroderma Pigmentosum apparaît dans une famille, il est impossible

de prévoir si d'autres enfants seront atteints par l'affection ; aussi semble-t-il logique de ne pas chercher à éviter d'autres naissances. Mais, en cas de projet d'union du malade ou d'un de ses collatéraux, le médecin doit étudier l'arbre généalogique de la famille.

— Si la maladie apparaît de type récessif simple, le mariage consanguin doit être déconseillé.

— Si la maladie paraît liée au sexe, le mariage peut être permis aux sujets mâles qui peuvent être atteints mais ne sont pas aptes à transmettre l'affection ; tandis qu'il est peu recommandable aux femmes d'apparence saine mais susceptibles de transmettre la maladie.

Les soins d'hygiène générale comportent essentiellement une alimentation équilibrée, riche en *vitamines*, pour lutter contre l'hypotrophie staturale, les troubles du développement. La vitamine A, la vitamine PP, en particulier, ont peut-être une certaine influence sur l'évolution et il sera toujours intéressant de les utiliser. L'emploi très large des *antibiotiques* est nécessaire pour combattre la tendance aux infections des lésions xerodermiques et éviterait, dans une certaine mesure, leur cancérisation.

Les innombrables théories pathogéniques ont suscité les traitements les plus variés.

Des traitements hormonaux à base d'extraits thyroïdiens, thymiques, hypophysaires ont été essayés. Plus récemment, Guzman a proposé la cortisone qui déterminerait un véritable rejeunissement du tissu conjonctif. Chez deux malades ayant reçu 3 grammes de cortisone en injections de 25 milligrammes biquotidiennes, cet auteur obtient « un résultat immé-

diat très satisfaisant ». L'infiltration disparait, la peau reprend une consistance élastique et sa coloration normale. Pour notre part, chez les malades traités suivant cette méthode, nous avons observé une action eutrophique générale, avec reprise de l'appétit et du poids, localement une diminution nette des phénomènes inflammatoires, de l'érythème, un certain assouplissement des téguments, mais cette amélioration n'est que temporaire et ne semble pas modifier l'évolution générale de la maladie.

Depuis les travaux de Kaposi, LES SOINS LOCAUX ont bénéficié des progrès thérapeutiques. Contre l'action éventuellement nocive de la lumière, on a proposé de faire sortir le moins souvent possible les malades, surtout au printemps, en été. Schuppner (1952) conseille de les faire travailler dans les mines. Mais la séquestration à la chambre obscure n'est pas un traitement, « c'est un supplice » (Jausion). Divers artifices ont été utilisés pour protéger la peau et les yeux des malades, en leur faisant porter des voiles bruns (Johnston), ou mieux, jaunes ou rouges (Lesser), des chapeaux à larges bords, des verres fumés (Reese). Actuellement, les solutions et crèmes antiactiniques, les collyres à base d'acide paraminobenzoïque réalisent une protection relativement plus efficace (Smithers et Wood, Brockingston et Postlewaith). La pommade à l'hydrocortisone pourrait aussi avoir une action sur les lésions xerodermiques ; nous n'avons pu l'utiliser.

Mais le véritable traitement prophylactique des cancers du Xeroderma Pigmentosum est la surveillance constante des malades et la destruction systématique de toutes les lésions pré-cancéreuses dès qu'elles surviennent. On peut ainsi prolonger la sur-

vie des jeunes malades et leur faire atteindre l'âge adulte ; à cette période, les poussées d'épithéliomatisation semblent moins fréquentes, moins graves.

Lorsque les tumeurs apparaissent, il s'agit habituellement d'épithéliomas cutanés. Leur traitement est donc le même que celui des épithéliomas cutanés en général, mais certaines conditions liées aux facteurs anatomiques et au terrain vont dicter les indications. Le plus souvent, en effet, il s'agit de traiter en même temps plusieurs tumeurs dont le potentiel évolutif, le volume, l'extension, le degré d'infection sont très différents. D'autre part, ces tumeurs sont toutes concentrées sur une même région : la face, au voisinage des yeux, du nez, de la bouche. Enfin, les tissus voisins sont aussi pathologiques et tendent à s'infecter, se cancériser. Un traitement trop actif risque donc d'entraîner des mutilations effroyables ; une thérapeutique insuffisante pourra déclancher une poussée d'épithéliomatisation.

En raison de la diffusion des lésions, des méthodes biologiques utilisant l'action caryoclasique de certaines substances, la colchicine en solution à 1 pour 1.000 dans du sérum physiologique, la podophylline en suspension à 25 pour 1.000 dans de l'huile de vaseline, en applications locales, l'uréthane par voie interne, ou des poisons radiomimétiques, la moutarde azotée en perfusion veineuse ont été expérimentées par certains auteurs (Brockingston et Postlewaith, Johne et Timper). Ces thérapeutiques n'ont eu qu'un effet transitoire et leur intérêt semble mineur.

Le radio arsenic As 74 n'a pas encore été essayé dans le traitement de l'épithéliomatose multiple du Xeroderma Pigmentosum ; il n'a d'ailleurs qu'une affinité restreinte pour les cancers cutanés.

En fait, trois méthodes thérapeutiques surtout peuvent être discutées :

— La chirurgie,

— L'électrochirurgie,

— La radiothérapie.

Ces procédés donnent des résultats sensiblement égaux dans le traitement des cancers cutanés. Leurs indications respectives sont bien codifiées, nous les envisagerons rapidement pour insister surtout sur le traitement des épithéliomas palpébraux et des tumeurs épibulbaires.

1) La chirurgie.

L'exérèse chirurgicale doit être large et nécessite le plus souvent une autoplastie. Elle ne peut donc être utilisée que pour des lésions limitées et au niveau de certaines régions de la face : le front, les joues, l'angle externe des paupières, où l'on peut mobiliser les tissus voisins, faire des greffes par glissement.

2) L'électrochirurgie.

Elle met en œuvre les propriétés des courants de haute fréquence dont les effets caloriques sont les plus apparents, mais qui semblent également jouer par des effets humoraux mal connus ou par des effets d'ionisation à distance.

L'électrosection s'applique aux tumeurs bien limitées susceptibles d'être enlevées en bloc ; l'intervention est complétée par une coagulation du fond et des bords de la plaie opératoire.

L'électrocoagulation est pratiquée dans le cas de tumeurs mal limitées, adhérentes aux plans profonds.

Elle nécessite une certaine expérience de la méthode, ainsi que de l'appareillage utilisé. La coagulation est menée sous le contrôle de la vue et non abandonnée aux hasards de la résistance tissulaire et de l'intensité utilisée. Elle est faite plan par plan, chaque plan détruit étant supprimé à la curette ou aux ciseaux sans jamais provoquer d'hémorragies. On poursuit ainsi les infiltrations tumorales jusqu'à destruction totale de la masse cancéreuse en profondeur et l'atteinte des tissus sains qui présentent leur souplesse normale. Mais il est nécessaire pour cela de ne pas carboniser les tissus ; il faut donc utiliser des électrodes à large surface, s'abstenir de provoquer l'étincelage et ne pas pousser jusqu'à la dessication complète.

Les accidents infectieux post-opératoires sont prévenus par les antibiotiques en applications locales et par voie générale.

Les avantages principaux de la méthode sont : — le colmatage instantané des vaisseaux lymphatiques et sanguins, réduisant au minimum les risques de métastase, — l'obtention de cicatrices souples, — la possibilité de radiothérapie complémentaire.

L'électrochirurgie est donc particulièrement indiquée pour la destruction systématique des multiples lésions pré-cancéreuses : papillomes, kératomes, ulcérations, végétations, qui peuvent brusquement faire efflorescence au cours d'une poussée évolutive.

Elle est aussi indiquée dans les cas de récidives après radiothérapie, ou lorsque les épithéliomas ont des rapports anatomiques qui comportent des risques de radio lésions (oculaires, osseuses, cartilagineuses).

Toutes les fois qu'elle est possible, l'électrocoagulation est le procédé thérapeutique de choix (Degos).

3) La radiothérapie.

L'utilisation thérapeutique du radium et des rayons X est classiquement contre-indiquée chez les Xerodermiques, les sujets étant radio-sensibles. Récemment encore, Johne et Timper ont souligné les dangers de l'irradiation.

Cependant, après Perrin et Dupeyrac (1905), qui furent les premiers en France à expérimenter cette technique de traitement, plusieurs auteurs ont signalé les bons résultats obtenus par la radiothérapie. La stérilisation des néoplasmes peut être réalisée soit par la Curiethérapie, soit par la Roentgenthérapie.

— La Curiethérapie.

La curiethérapie s'administre surtout sous forme de gammathérapie avec appareils de surface moulés ou par curiepuncture. La bétathérapie n'est utilisée que pour des lésions très superficielles localisées.

— La Roentgenthérapie.

Différentes techniques sont préconisées :

1° *La Roentgenthérapie pénétrante :* sous une tension de 200 kV, filtration 1 mm Cu, 2 à 5 mm Al, à la dose de 200 à 400 r par séance jusqu'à 4.500 r et davantage. Elle est utilisée surtout pour les cancers infiltrés bourgeonnants.

2° *La Roentgenthérapie superficielle,* sans filtration (feu nu) : selon la méthode de Coste, 3.000 à 3.500 r sous 150 kV en une seule séance ou répartie en deux ou trois séances, au besoin après curetage des lésions croûteuses (Brocq et Belot). Elle permet de traiter les épithéliomas peu infiltrés.

3° *La radiothérapie de contact* ou méthode de Chaoul, dont nous verrons les applications particulièrement heureuses dans le traitement des épithéliomas palpébraux et épibulbaires.

4° *La buckythérapie* n'a que des indications très limitées pour des lésions très superficielles. Signalons cependant que Gougerot, Meyer, Tillie ont pu traiter par les rayons limites une fillette atteinte de Xeroderma Pigmentosum. Sous une tension de 15 kV, à une dose quadruple de la dose phlycténisante, en une seule séance, ces auteurs obtiennent la guérison d'un épithélioma épibulbaire et de trois tumeurs ulcérées de la joue et du front.

Les indications de ces différentes techniques de radiothérapie dépendent du siège anatomique et de l'extension des tumeurs, des risques de radionécroses, de l'infection.

Quant à la notion classique de radio-sensibilité, différente suivant la forme histologique spino ou basocellulaire des épithéliomas, elle a beaucoup moins de valeur depuis les progrès des techniques d'irradiations. Les métastases ganglionnaires sont, par contre, radio-résistantes et doivent être traitées chirurgicalement.

Au niveau des paupières et de l'œil, les tumeurs sont aussi le plus souvent des épithéliomas. Nous envisagerons successivement le traitement des épithéliomas palpébraux et épipulbaires.

Le traitement des épithéliomas palpébraux.

Deux modes de traitement peuvent être envisagés :

— l'exérèse chirurgicale,

— l'irradiation.

— L'ÉXÉRÈSE CHIRURGICALE.

Nous avons déjà vu les conditions de l'intervention. Elle doit être large et nécessite le plus souvent une autoplastie. Elle est donc rarement utilisable chez des sujets atteints de Xeroderma Pigmentosum, chez lesquels plusieurs lésions atrophiques et dégénératives coexistent ou se succèdent au niveau des paupières inférieures.

— L'IRRADIATION.

Elle peut être entreprise soit par curiethérapie, soit par roentgenthérapie.

a) *La curiethérapie.*

Le traitement de l'épithélioma des paupières par le radium a été codifié par S. Laborde et Baillliart. Il doit être réglé de telle manière qu'il permette d'obtenir une stérilisation complète du néoplasme, tout en n'administrant au niveau de l'œil qu'une dose minime, incapable de produire des lésions (ulcérations cornéennes, glaucome secondaire à une uvéite radiothérapeutique, cataractes tardives, conjonctivites, sclérose des voies lacrymales). C'est pourquoi la radiopuncture est la seule technique utilisable. L'application d'appareils moulés, amenant à distance une certaine dose, est à rejeter.

b) *La roentgenthérapie.*

Elle a été mise au point pour l'Ophtalmologie par Baclesse, Dollfus, Ennuyer et Raverdy, d'une part, Farnarier et Fournier, d'autre part.

Deux techniques :

— la roentgenthérapie superficielle ;

— la radiothérapie de contact qui, depuis quelques années, tend à supplanter totalement la première en Ophtalmologie.

Cette dernière méthode, proposée par Chaoul en 1933, a reçu des appellations diverses :

— Radiothérapie « de près » en Allemagne ;

— Radiothérapie « de contact » en Hollande et en France ;

— Radiothérapie « à courte distance et à bas voltage» en Angleterre ;

— Plésioradiothérapie en Italie.

Cette technique vise à obtenir par la roentgenthérapie des effets se rapprochant autant que possible de ceux obtenus par la curiethérapie. Le principe est de provoquer une « chute à pic » de l'énergie, ce qui permet d'irradier une forte dose en surface, tout en épargnant les tissus sains sous-jacents. Cela est obtenu :

1) par le faible voltage (50 à 60 kV) ;

2) par la petite distance entre le foyer et la peau (2 à 5 cm) ;

3) par la filtration minime qui peut descendre jusqu'à 0 mm 2 d'Al.

Avec l'appareil Philipps, couramment utilisé en France, sans aucune filtration surajoutée, à la distance minima de 2 cm, le pourcentage de la dose administrée n'est plus que de 13 %, à une profondeur de 1 cm. La dernière amélioration de cette technique est obtenue par les nouveaux générateurs de radiothérapie du contact. Leur gamme de kilovoltages s'étend depuis les rayons limites, 10 kV, jusqu'à 50 kV. Pour chacune de ces pénétrations, différentes

filtrations (0,02 Al à 2,5 mm Al) permettent de proportionner exactement l'action en profondeur à la morphologie des lésions.

Au point de vue technique :

a) La lésion ne peut être traitée que si elle remplit les deux conditions :

1° être relativement superficielle ;

2° être de dimensions relativement réduites, le champ utilisé par les appareils étant de faible surface, doit recouvrir toute la tumeur et la déborder même d'un demi-centimètre.

b) La distance focale de 2 centimètres paraît toujours suffisante, en raison de la faible étendue et profondeur des lésions.

c) Un champ unique est l'idéal. Cependant, en cas d'extension de la tumeur, certains radiothérapeutes (Lemaître) ne craignent pas de faire des champs multiples, juxtaposés, en prenant soin d'irradier de manière plus prudente, de diminuer les doses par séance, de multiplier les séances et d'administrer une dose totale suivant l'évolution et les réactions obtenues.

d) Les applications peuvent se faire suivant deux techniques :

1° Dose unique massive : Cottenot donne ainsi des doses de 10.800 r en une seule minute sans filtration et à deux centimètres. Il s'agit d'une véritable radiocautérisation. Le seul avantage est la rapidité. Les inconvénients semblent multiples : fortes réactions locales, cicatrice dépigmentée avec nombreuses télangiectasies, obligation pour le radiothérapeute d'estimer

très rigoureusement l'épaisseur de la lésion, pour être sûr que les plans les plus profonds aient été atteints par l'irradiation.

2° Doses par étalement (Technique de Baclesse et Ennuyer) : La dose jugée nécessaire (3.500 à 5.000 r suivant l'étendue et l'épaisseur de la lésion) est étalée, selon les cas, en deux, trois ou six séances quotidiennes ou trihebdomadaires. Il ne semble pas y avoir intérêt à étaler les doses sur plusieurs semaines, 30 à 40 jours, comme certains auteurs l'ont écrit.

Les avantages de cette technique sont :

— un irradiation plus correcte des couches profondes, la tumeur diminuant d'épaisseur au fur et à mesure des applications ;

— des cicatrices souples, sans modification de la coloration des téguments, sans télangiectasies ;

— l'absence de réactions oculaires.

« Les résultats thérapeutiques sont excellents, ainsi que les résultats esthétiques, qui comptent, lorsqu'il s'agit de lésions siégeant à la face. » (Dollfus).

Il faut insister sur la technique bien précisée par Ennuyer : Le malade est placé en décubitus dorsal, la tête bien immobilisée. L'œil est protégé par la localisation exacte du champ d'irradiation à la lésion, l'abaissement de la paupière, quand il s'agit de la paupière inférieure, la déviation du regard vers le côté opposé à la lésion (facilitée par la courte durée des séances), l'orientation du tube dans le sens opposé au globe oculaire. La précision de l'irradiation est telle que nous la considérons toujours comme un acte opératoire nécessitant la collaboration de l'ophtalmologiste et du radiothérapeute.

Grâce à cette technique, la protection de l'œil est suffisante et il ne paraît pas utile d'utiliser un verre de contact plombé comme le conseillent Flood et Smithers.

LES INDICATIONS RESPECTIVES DE LA CURIETHÉRAPIE ET DE LA ROENTGENTHÉRAPIE :

Elles sont basées sur le siège, l'extension des lésions et la notion d'une infection associée.

1° Les lésions du bord libre des paupières, de l'angle interne sont plutôt justiciables de la radiothérapie de contact et se prêtent mal à la mise en place d'aiguilles.

2° Les localisations à distance du bord libre peuvent être traitées par l'aiguillage, sans crainte d'amener des complications au niveau du globe oculaire.

3° L'extension des lésions est une indication à la radiothérapie pénétrante pour Dollfus. On peut aussi faire un aiguillage ou une électrocoagulation.

4° L'infection est également une indication de la radiothérapie de contact, qui permet d'étaler les doses, de suspendre temporairement les irradiations et d'administrer des antibiotiques en cas d'exacerbation du processus infectieux, de reprendre le traitement après cessation de la poussée inflammatoire.

5° La forme histologique ne permet pas de poser d'indications en faveur de l'une ou l'autre des méthodes, les spino-cellulaires et les baso-cellulaires sont également sensibles aux radiations. Même les épithéliomas glandulaires (glandes de Zeiss et Meibomius) sont, de l'avis de Baclesse et Ennuyer, radiosensibles.

La radiothérapie de contact a surtout pour avantage la rapidité et la facilité d'application. Méthode

économique et simple, dont la technique est d'acquisition plus rapide que la radiumpuncture, elle offre la possibilité d'un traitement ambulatoire, la faculté de traiter des malades peu dociles, supportant mal la gêne d'aiguilles laissées en place trois ou quatre jours.

Enfin, c'est au niveau de l'œil, dans le traitement des épithéliomas épibulbaires que cette méthode connaît son plus grand triomphe,

Traitement des épithéliomas épibulbaires.

Classiquement, le traitement des épithéliomas épibulbaires quel qu'en soit le type anatomo-pathologique, a la réputation d'être très décevant.

Les rayons X et le radium ont connu des insuccès notoires.

L'exérèse locale, l'électrocoagulation ne sont possibles que dans les formes superficielles. Elles entraînent la formation de leucomes cicatriciels qui peuvent compromettre le résultat fonctionnel. Malgré toutes les précautions, les récidives « in situ » sont très fréquentes, même la biopsie est dangereuse et certains auteurs la proscrivent. Aussi la plupart des Ophtalmologistes (Terrien, Merigot de Treigny, Duverger et Velter, Duke-Elder, Arruga) n'hésitent-ils pas recourir d'emblée à des interventions très mutilantes, et conseillent, en cas de tumeurs épipulbaires, l'énucléation ou même l'exentération totale de l'orbite (y compris les paupières).

Actuellement, grâce au cyto-diagnostic et à la radiothérapie de contact, le traitement et le pronostic des épithéliomas épipulbaires semblent complètement modifiés.

Le cyto-diagnostic nous a permis de confirmer la nature cancéreuse non seulement des tumeurs épibulbaires, mais aussi de certaines lésions d'apparence banale observées au cours du Xeroderma Pigmentosum, telles que la pseudo-phlyctène, les infiltrations cornéennes en perles ou diffuses, les faux pannus xerodermiques. Les examens peuvent être répétés sans modifier la structure de la tumeur, sans altérer les tissus fragiles du globe oculaire et permettent de suivre l'évolution des lésions sous l'influence du traitement.

Du point de vue thérapeutique, la radiothérapie de contact « paraît être un des meilleurs traitements des épithéliomas épibulbaires » (Dollfus).

Bien que la méthode n'ait été employée que par un petit nombre d'auteurs (Bullo, Baclesse et Ennuyer, Dollfus, Estermann et Collaborateurs, François, Thibert, Magni), et d'une façon sporadique sur de courtes séries (1 à 3 cas au maximum), les résultats publiés sont excellents, tant du point de vue thérapeutique que fonctionnel, et se maintiennent tels avec parfois quatre ans de recul (malades de Baclesse et Ennuyer, revus par Dollfus).

Magni, ayant observé trois enfants atteints de Xeroderma Pigmentosum, traite leurs néoplasmes oculaires par plésioradiothérapie et obtient « des résultats spectaculaires ».

Pour notre part, nous avons pu appliquer cette thérapeutique seulement chez deux de nos malades, qui présentaient des tumeurs du limbe évoluant depuis peu et n'ayant pas dépassé les indications de la contactothérapie.

La première malade (observation X) avait deux épithéliomas du limbe, un sur le quadrant inféro-

externe de l'œil droit, un autre sur le quadrant interne de l'œil gauche. Après deux séances de radiothérapie de près (dose totale 7.500 r), les tumeurs s'exfolient et disparaissent en trois semaines, laissant simplement une plage de sclérose cicatricielle, sans aucune réaction oculaire. La vision, deux mois plus tard, reste égale à 10/10 pour les deux yeux.

La seconde malade (observation VI) avait un épithélioma spino-cellulaire du quadrant interne de l'œil droit développé sur un pseudo-ptérygion fortement vascularisé. Il existait, en outre, une photophobie importante.

Après traitement (7.000 r), la tumeur disparaît ; seuls persistent le repli conjonctival et l'angiome du quadrant interne (fig. 21), la cornée est saine. La photophobie s'améliore considérablement et l'enfant ouvre les yeux. La vision est normale.

Nos autres malades, atteints de lésions oculaires très graves ayant envahi l'œil ou l'orbite, ont été traités par radiothérapie pénétrante ou curiepuncture, après exentération de l'orbite.

Fig. 21. — *Tumeur épibulbaire de l'œil droit* (obs. X).

Guérison après contactothérapie. — Un mois après traitement. - V = 10/10.

CONCLUSIONS

Les observations de 20 cas de Xeroderma Pigmentosum, dont 11 vus par nous en 1953, nous permettent de tirer les conclusions suivantes :

1) Du point de vue étiologique : Le Xeroderma Pigmentosum est une génoneurodermatose pré-cancéreuse. L'affection est héréditaire et paraît se transmettre tantôt en récessivité simple, tantôt en récessivité partiellement liée au sexe. En Algérie, la maladie touche essentiellement les populations montagnardes où les mariages consanguins sont très fréquents. Du fait de son étiologie particulière, le Xeroderma Pigmentosum est appelé à devenir plus fréquent, tout au moins en Algérie, où se produisent de grands mouvements de brassage des populations qui entraînent un éclatement des « isolats ».

2) Sur le plan clinique : l'affection n'est pas une simple dermatose dystrophique, elle s'accompagne de signes neurologiques et psychiques, de troubles endocriniens et d'anomalies somatiques. L'en-

semble symptomatique constitue un syndrome particulier, « l'Idiotie Xerodermique ».

Chez 11 de nos malades, 8 présentent un retard mental important confirmé par la perturbation des tracés encéphalographiques, qui montrent une atteinte des centres de l'électrogénèse corticale. Sept enfants ont des troubles du développement staturo-pondéral réalisant un infantilisme harmonieux avec décalage inférieur des courbes anthropométriques. Chez tous les malades, les caractères sexuels secondaires sont absents ou peu développés. Le taux d'excrétion des 17 cétostéroïdes dans les urines, lorsqu'il a pu être mesuré, apparaît diminué.

3) Les complications oculaires sont constantes et très précoces. Les lésions siègent électivement sur les paupières inférieures, le limbe cornéo-scléral, les quadrants inférieurs de la cornée.

Les paupières inférieures sont ectropionnées, détruites par la rétraction et l'atrophie cutanée. Les paupières supérieures dont le squelette fibreux est plus développé, conservent leur morphologie normale. C'est au niveau des canthus palpébraux qu'apparaissent les premiers épithéliomas qui annoncent la carcinose multiple de la face.

Au niveau de l'œil, nous retrouvons sur le limbe, la conjonctive, les lésions élémentaires de la peau : macules pigmentées, télangiectasies, infiltrations cellulo-vasculaires. La dégénérescence cancéreuse y est très précoce et précède, à notre avis, l'apparition des tumeurs cutanées. Les tumeurs épibulbaires sont, en général, des épithéliomas spino-cellulaires et ont l'aspect classique des épithéliomas du limbe.

Les cancers primitifs de la cornée nous apparaissent très fréquents, mais ils peuvent être méconnus, confondus avec des lésions banales du segment antérieur de l'œil : un pannus, un leucome vascularisé, une phlyctène du limbe. Une vascularisation anormale, une pigmentation importante, soulignent ces lésions malignes. Dans tous nos cas, le dépistage des épithéliomas de la cornée et du limbe a été facilité par une technique simple, véritablement clinique, le cyto-diagnostic, tel que le pratiquent les dermatologistes. Cet examen, qui peut être répété sans léser les tissus fragiles du globe oculaire, s'est trouvé confirmé chaque fois par la biopsie.

4) La pathogénie de la maladie est encore peu connue. Une prédisposition particulière des malades vis-à-vis de la lumière, des radiations de courte longueur d'onde est invoquée. A l'origine de cette photosensibilité, on incrimine des troubles métaboliques, des carences nutritionnelles, des avitaminoses, entraînant la production de substances photosensibilisantes, telles que les porphyrines.

En fait, la lumière nous semble une cause secondaire, accessoire, un facteur surajouté. En effet, la maladie s'observe dans tous les pays ; elle est très rare, par contre, au Sahara. Expérimentalement, les malades n'ont pas de sensibilité particulière vis-à-vis des rayons ultra-violets, des rayons X. Sauf dans un cas, nous n'avons jamais trouvé un taux anormal de porphyrines dans les urines. L'action cancérigène de ces substances n'est pas encore prouvée.

L'affection semble relever d'une cause plus générale ; les troubles trophiques au niveau de la peau, les troubles de la mélanogénèse, les anomalies soma-

tiques, les signes neuro-endocriniens, plaident en faveur d'une atteinte diencéphalo-hypophysaire.

Cependant, aucune des théories pathogéniques n'est suffisante pour expliquer par quel mécanisme ces lésions évoluent rapidement et fatalement vers le cancer. Le problème étiopathogénique reste donc posé.

5) Le pronostic de l'affection est très grave. — Classiquement, les malades meurent très jeunes, entre 15 et 20 ans. Certains atteignent cependant l'âge adulte. Il semble que du point de vue pronostic, deux formes évolutives de la maladie doivent être opposées.

Les formes aiguës apparaissent très tôt, vers l'âge de 1 an, la dégénérescence cancéreuse se produit 2 à 3 ans plus tard ; elle se fait par poussées aiguës et réalise une carcinomatose multiple difficilement contrôlable ; la mort survient vers l'âge de 6-7 ans.

Les formes chroniques apparaissent plus ou moins tardivement. L'atrophie, la pigmentation, se constituent lentement, progressivement ; les tumeurs sont généralement isolées et n'ont pas l'évolution suraiguë, rapidement extensive, des formes aiguës observées chez le jeune enfant.

6) La thérapeutique est essentiellement symptomatique. — Le traitement prophylactique vise à protéger le malade contre les surinfections par l'emploi très large des antibiotiques, favoriser son développement par une alimentation riche en vitamines et équilibrée, détruire systématiquement les lésions pré-cancéreuses.

Le traitement curatif est dirigé contre les néoplames. Au niveau de la cornée, la radiothérapie de

contact, lorsqu'elle est possible, paraît être le meilleur traitement des épithéliomas. Dans deux cas, cette méthode thérapeutique nous a permis de détruire les tumeurs tout en conservant l'intégrité anatomique et fonctionnelle de l'œil.

Grâce aux progrès des techniques d'électrocoagulation et de radiothérapie, le pronostic de cette redoutable affection s'est amélioré. Par des soins incessants, une surveillance médicale constante, on peut espérer que ces malades franchissent le cap de l'adolescence et parviennent à l'âge adulte. A cette époque, alors, la maladie nous semble prendre une évolution plus bénigne, les poussées cancéreuses s'espacent, les tumeurs ne sont plus aussi nombreuses.

OBSERVATIONS

Observation n° I.

Ram...Ahmed : 13 ans, originaire de Nelsonbourg, est amené à la Clinique Dermatologique pour une énorme tumeur de la joue droite. — Son père est décédé, sa mère est remariée ; un frère aîné serait mort à 12 ans de la même affection, La maladie aurait débuté vers l'âge de 2 --3 ans par une éruption bulleuse, suivie de pigmentation. Les tumeurs de la face ne sont apparues que depuis quelques mois.

Actuellement, l'enfant présente :

1) *Syndrome cutané :* Un Xeroderma Pigmentosum pigmentaire et atrophique avec dégénérescences épithéliomateuses.

Les lésions prédominent sur les parties découvertes, la face surtout, qui est déformée par une énorme tumeur ulcérobourgeonnante infectée de la joue droite (fig. 4). Cette tumeur en chou-fleur, allongée verticalement, longue de 15 cm sur 10 cm de large, occupe les régions malaire, zygomatique, parotidienne, refoule l'oreille et s'étend sur toute la hauteur du maxillaire supérieur. Elle est dure, douloureuse, repose sur une base infiltrée qui déborde sur le point d'implantation de 1 à 2 cm. Elle est mobile et n'adhère pas au plan osseux sous-jacent.

Le cyto-diagnostic, la biopsie, montrent « de très nombreuses cellules malpighiennes, extrêmement monstrueuses ; anisocytose marquée. Anisonucléose, noyaux irréguliers, parfois bourgeonnant, — Chromatine disposée anarchiquement. Nucléoles énormes et multiples. Mitoses atypiques, cytoplasme dégénéré et vacuolaire. — Epithélioma spino-cellulaire particulièrement malin, infecté.

Prélèvement : « staphylocoque doré, pur, résistant à tous les antibiotiques ». (Dr. Friess).

De grandes plages atrophiques s'étendent sur le reste du visage, les muqueuses labiales ont pratiquement disparu, et le malade ouvre difficilement la bouche.

2) *L'état général* est très mauvais. L'enfant mesure 132 cm, pèse 26 kg. Il n'y a aucun signe de puberté ; le morphogramme est anormal, décalé vers le bas.

Les mesures de ce malade fournissent des chiffres inférieurs à ceux d'un enfant de 10 ans 1/2 :

— périmètre thoracique sous-mammaire : 650
— hauteur du grand trochanter : 660
— stature : 132
— diamètre bitrochantérien : 220
— diamètre bihuméral : 280

3) *Les troubles psychiques* sont importants. Il s'agit en fait, d'un enfant qui souffre, grabataire, et qui s'exprime difficilement en raison de la gêne mécanique provoquée par la rétraction labiale. Mais il existe de plus, un comportement anormal : le rythme nycthéméral est inversé. L'enfant est semblable à une bête, hostile à tout examen, en proie à une frayeur intense dès qu'on s'approche de lui ; il refuse les aliments et va chercher sa nourriture la nuit, dans les poubelles.

L'examen psychométrique est impossible.

4) *Du point de vue oculaire :* Les paupières inférieures sont blanchâtres, atrophiques et ont perdu leurs cils ; le bord libre de la paupière inférieure gauche est en entropion. Au niveau du canthus externe droit, prolifère un bourgeon tumoral arrondi, de 3 cm de diamètre environ.

Le cytodiagnostic montre la présence de cellules d'épithélioma spino-cellulaire. Il n'y a pas de photophobie. Sur la cornée de l'œil droit, une opacité homogène, en forme de bandelette, barre la cornée de V à VIII heures, au-dessous de l'aire pupillaire et respecte l'extrême périphérie de la cornée. A gauche, la cornée est déformée, ectasiée par un leucome central dont la surface prolifère et présente un aspect mûriforme ; deux grosses veines provenant du limbe externe, parcourent cette opacité ; le bleu est légèrement positif.

Les cyto-diagnostics ne révèlent aucune anomalie cellulaire (Dr. Alcay). Seule la vision de l'œil droit semble conservée et est grossièrement égale à la perception des doigts à 1 mètre.

5) *Examens de Laboratoire :*

Sang :

BW — Kahn-Kline : négatifs. — Urée : 0,24.

Cholestérol : 1,28 — Glycémie : 0,94.

Test au Thymol : 18° Vernes, soit 2,1 unités Mc Lagan.

Floculation : + — Test de Hanger : néant. — Protides : 78 g.

Serum albumine : 35 — Serum globuline : 43 — Rapport : 0,81.

Vitesse de sédimentation des hématies : 112 mm en 1 heure, 135 mm en 24 heures.

Numération : GR : 3.750.000 — GB : 32.800 — HB : 80 % — Vg : 1.

Formule : PN : 83 — EO : 2 — Mono : 4 — Lympho : 10.

Urines :

Porphyrinurie : taux inférieur à 50 gamma ‰

Sucre, albumine, pigments : 0

E. E. G. : « Tracés très anormaux, constitués uniquement par des ondes monorythmiques à 4 c/s. Les différentes activations ne modifient pas sensiblement les tracés. — En résumé, dysrythmie lente theta généralisée montrant une atteinte des formations de la base du cerveau ». (fig. 7) (Mme le Dr. Saint-Jean).

Radiographie : 1) crâne, selle turcique : normales.

2) région malaire droite : « Les différentes incidences permettent de constater qu'il n'existe pas de lésions osseuses dans la région suspecte ». (Dr. Bénéjean).

3) Encéphalographie gazeuse, « Injection ventriculaire normale ». (Dr. Blondeau).

Liquide céphalo-rachidien : Cytologie : 2/mm 3 — Albumine : 0,20 — Kline : négatif — Benjoin : normal.

Traitement : Antibiotiques — Cortisone : 2 grammes. Evacué au Centre Algérien du Cancer pour aiguillage.

Observation n° II.

TEB.. Rabah, âgé de 16 ans, originaire de Fort-National (Kabylie) est issu de père et mère cousins germains ; son frère, âgé de 12 ans, est atteint de Xeroderma Pigmentosum avec oligophrénie. Sa sœur, âgée de 6 ans est indemne de toute affection, La maladie aurait débuté vers l'âge de 2 ans, marquée par l'apparition, « à la belle saison », d'érythème, puis de bulles et de taches pigmentées. Actuellement :

1° - *Syndrome cutané :* Le malade présente un Xeroderma Pigmentosum typique au stade d'atrophie et de pigmentation. Les lésions pigmentées prédominent sur les parties découvertes : le visage, la face dorsale des avant-bras, des mains, les jambes et les pieds. Il existe des îlots punctiformes d'atrophie blanche, sur l'abdomen, le dos, les cuisses. Aucune lésion ulcérée ou croûteuse, aucun signe clinique d'épithélioma cutané.

2° - *L'état général* est médiocre. C'est un adolescent hypotrophique maigre, petit. Il pèse 26 kg 500, mesure 134 cm.

Les chiffres anthropométriques sont les suivants :

— Périmètre thoracique sous-mammaire : 660
— Hauteur du grand trochanter : 685
— Stature : 134
— Diamètre bitrochantérien : 225
— Diamètre bihuméral : 282

Le morphogramme correspond à celui d'un enfant de 11 à 12 ans.

3° - *Syndrome endocrinien :* Les caractères sexuels secondaires sont absents. Les poils axillaires et pubiens manquent. La verge est petite, la veine dorsale de la verge non apparente, le scrotum est plissé, retracté, de type infantile ; les testicules sont petits, de la grosseur d'un haricot.

4° - *Syndrome neuro-psychique :* Les troubles psychiques sont importants, L'enfant est prostré, constamment recroquevillé dans son lit ; il est très craintif et se cache

sous les draps dès qu'on s'approche de lui. Le malade ne parle pas. Il semble cependant se faire comprendre de son frère avec qui il échange des interjections et des cris. Peu affectif, il ne paraît pas reconnaître son père venu le voir. Il n'a aucune notion de propreté et présente de l'énurésie. Le développement moteur est déficient, l'enfant est très maladroit et ne sait ni s'habiller ni manger seul.

Examen psychiatrique : (Pr. SUTTER) « Idiotie profonde. Aucun intérêt à la situation, aucune activité figurée. On n'obtient que des expressions stéréotypées de frayeur et de refus. peut-être, en plus de l'indigence intellectuelle, y-a-t-il un élément d'opposition et de négativisme. On n'a aucune donnée anamnestique pour savoir s'il s'agit d'une régression ».

5° - *Les lésions oculaires :* sont discrètes. Les paupières sont fortement pigmentées, mais conservent leur aspect normal. Il existe quelques verrucosités « en perles » du bord libre des paupières, entraînant une photophobie légère. Aucun signe d'infection conjonctivale, les prélèvements sont négatifs. Sur les deux yeux, existe une vascularisation anormale, dans l'angle interne ; au niveau de l'œil gauche, quelques dépôts pigmentés formant deux plages brunes sur le limbe à IX heures. Les fonds d'yeux sont normaux.

L'acuité visuelle ne peut être évaluée en raison du psychisme du malade. Elle semble cependant bonne.

6° - *Examens de laboratoire :*

Sang :

BW — Kahn-Kline : négatifs — Urée : 0,20 — Cholestérol :1,68 — Thymol Test : 38° Vernes soit 4,4 unités Mc Lagan

Floculation +++

Test de Hanger : négatif

Urines :

Porphyrinurie : taux inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes : 2 mmg 7 par 24 heures.

E. E. G. :

Les tracés de repos sont dans l'ensemble, lents (rythme de la bande théta sur toutes les dérivations). Les différentes activations sont impossibles à pratiquer. En résumé : tracé lent en accord avec le retard intellectuel et physique (Mme le Dr. Saint-Jean).

Les radiographies du crâne et de la selle turcique sont normales. L'encéphalographie gazeuse par voie lombaire ne montre aucune anomalie morphologique, aucun trouble du transit.

— Liquide céphalo-rachidien : cytologie : 0,4 éléments par mm3

albumine : 0,30 — Kline négatif

benjoin : 00000.11100.00000.0

Le malade sort sur la demande du père.

Observation nº III.

TEB. Lounis, âgé de 12 ans, originaire de Fort-National, est le frère du précédent malade. A quelques nuances près, il présente les mêmes caractéristiques cliniques.

1° - *Syndrome cutané :* Comme son frère, cet enfant est atteint d'un Xeroderma Pigmentosum typique avec lésions pigmentées, et atrophiques, sans aucun signe de dégénérescence.

2° - *L'état général* est médiocre. Le malade pèse 20 kg 500, sa taille est de 124 cm, son aspect est celui d'un enfant de 8 ans. Le morphogramme est anormal, nettement décalé vers le bas (fig. 9). Les mesures anthropométriques sont les suivantes :

— Périmètre thoracique sous-mammaire : 602
— Hauteur du grand trochanter : 640
— Stature : 124
— Diamètre bitrochantérien : 220
— Diamètre bihuméral : 280

A l'âge de 12 ans, l'enfant ne présente encore aucun signe de puberté.

3° - *Syndrome neuro-psychique :* Les troubles psychiques sont aussi très importants. L'examen psychiâtrique effectué par le Pr. SUTTER, montre un enfant qui « paraît à la limite supérieure de l'idiotie. Il prend intérêt à la situation, lance la balle mais sans précision, s'amuse avec la poupée, mais on ne peut lui faire imiter la marche à cloche pied. Il montre devant les images un intérêt très superficiel et ne peut désigner l'image d'un objet qu'on lui nomme. Le vocabulaire est réduit à quelques mots ». L'enfant ne mange, ni ne s'habille seul et présente de l'énurésie.

4° - *Les lésions oculaires* sont discrètes. Les paupières sont normales, leur face cutanée est simplement hyperpigmentée, sans îlots d'atrophie. La photophobie est absente. Sur le limbe, à III heures, au niveau de l'œil droit, à IX heures sur l'œil gauche, deux infiltrations cellulo-vasculaires, de la taille d'une tête d'épingle, semblables à des phlyctènes, non ulcérées ; la coloration au bleu de méthylène est négative.

Les fonds d'yeux sont normaux. La vision semble bonne mais on ne peut l'évaluer en raison du psychisme du malade.

5° - *Examens de laboratoire.*

SANG :

BW — Kahn — Kline : négatifs — Urée : 0,25 — Cholestérol : 1,18 — Thymol test : 10° Vernes, soit 1,2 unités Mc Lagan

Floculation : néant

Test de Hanger : négatif

URINES :

Porphyrinurie : taux inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes : 3 mmg 7 par 24 heures

E. E. G. :

« L'activité de fond est représentée par un rythme théta de 5 c/s remarquable par sa régularité et sa distribution sur toutes les régions des deux hémisphères, Les différentes activations sont impossibles à pratiquer.

En résumé : « Dysrythmie lente généralisée montrant une atteinte des formations de la base du cerveau ». (Mme le Dr. Saint-Jean).

Radiographie du crane — Selle turcique : normale.

La Pneumœncéphalographie est impossible à réaliser, par manque de coopération du malade.

L'enfant est retiré de l'Hôpital en même temps que son frère.

Observation n° IV.

Oul. Saïd, âgé approximativement de 30 ans, originaire de Randon, département de Constantine, est un ouvrier agricole. — Le sujet, très fruste, ne peut fournir aucune donnée anamnestique sur sa famille. Il aurait été marié, mais n'a pas eu d'enfants. L'affection a débuté depuis son plus jeune âge.

Il est hospitalisé une première fois en mai 1949, à la Clinique Ophtalmologique pour une volumineuse tumeur de l'œil droit. A cette époque, il présentait un Xeroderma Pigmentosum typique au 3e stade avec épithéliomatose multiple de la face. — Sur la racine et les ailes du nez, à l'angle externe de la paupière inférieure gauche, au niveau de la lèvre supérieure, le long du maxillaire inférieur à gauche, existent de très nombreuses lésions ulcéro-bourgeonnantes, saignantes, fortement pigmentées, qui sont des épithéliomas, baso-cellulaire au niveau de la paupière, intermédiaires sur le reste de la face, et ne s'accompagnent pas d'adénopathie perceptible cliniquement.

Au niveau de l'œil droit, une très volumineuse tumeur de la taille d'une orange, envahit le globe qui est atrophié (fig. 16). L'œil gauche présente des séquelles de trachome : néphélions, ocelles limbiques ; la vision est de 7/10.

Sous anesthésie générale, (penthotal), le Professeur LARMANDE procède à l'énucléation de l'œil droit avec « ablation d'une tumeur bourgeonnante, infectée, de 30 grammes environ. — Elle est implantée sur la coque sclérale qui est perforée. Il n'existe pas de propagation

orbitaire ». — L'examen anatomo-pathologique montre qu'il s'agit d'un épithélioma malpighien de type intermédiaire.

Le traitement est complété par des séances de radiothérapie superficielle (120 kV par séance). Du 5.8.49 au 26.8.49, le malade a reçu une dose totale de 3.600 r sur la partie supérieure du visage (œil gauche protégé).

Revu en 1953. le malade est hospitalisé au Centre Algérien du Cancer où il subit de nombreuses interventions pour son épithéliomatose de la face (aiguillage, diathermo-coagulations). Des adénopathies sous-mentales, sous-maxillaires, parotidiennes sont constatées à ce moment, mais le malade refuse le curage ganglionnaire.

A cette date, l'examen montre :

1° - *Syndrome cutané :* un Xeroderma Pigmentosum au troisième stade de dégénérescence cancéreuse : Le visage est entièrement défiguré par les cicatrices des interventions précédentes, les plages atrophiques et néoplasiques. Couvert de nombreuses télangiectasies punctiformes ou étoilées. Il n'existe pas un centimètre de peau saine dans cette région.

Sur les mains, les doigts, la face dorsale des jambes, des pieds, confluent de nombreuses taches pigmentées, qui se détachent sur le fond violacé cyanotique des téguments.

2° - *L'état général* est médiocre. Le sujet est un longiline, Il pèse 57 kg. Les mesures anthropométriques sont les suivantes :

— Périmètre thoracique sous-mammaire : 820
— Hauteur du grand trochanter : 910
— Stature : 175
— Diamètre bitrochantérien : 280
— Diamètre bihuméral : 410

Le morphogramme montre une macroskélie notable, une faiblesse du périmètre thoracique et bihuméral, évoquant ainsi les caractères de l'adolescent à la fin de la période prépubertaire. Le diamètre bitrochantérien très petit, s'explique probablement par la maigreur du malade.

La verge, les testicules, ont un développement normal. Le sujet est imberbe, les poils axillaires et pubiens sont peu fournis, Marié en 1949, il n'a pas eu d'enfants.

3° - *Syndrome neuro-psychique :* Cliniquement, le sujet paraît très fruste, Superficiel, dépourvu de toute attention, il n'a pas une notion exacte du temps, ne connaît pas son âge, est incapable de retrouver son chemin dans les allées de l'Hôpital. En fait, ce psychisme fruste est commun à beaucoup d'indigènes campagnards et ne paraît donc pas anormal.

L'examen psychométrique, relativement grossier, basé uniquement sur des tests manuels et visuels, confirme cette notion « âge mental 5 ans pour un âge réel de 30 ans (sans signification). Bon contact, sujet très fruste, dont les possibilités sont limitées. Handicapé par une mauvaise acuité visuelle. Capable d'exécuter par routine des tâches très simples. Réactions lentes en général ». (M. Hamdane).

L'examen neurologique ne montre aucune anomalie.

4° - *Lésions oculaires :* au niveau de l'orbite droite, les paupières sont rétractées, atrophiques, réduites à un simple voile cutané, dévitalisé, blanchâtre, qui adhère aux plans profonds. Les cils, la fente palpébrale, ont complètement disparu.

Au niveau de l'œil gauche, la paupière supérieure, a conservé sa morphologie, mais elle est infiltrée, épaisse, cartonnée, difficile à retourner ; le cul-de-sac conjonctival supérieur est diminué de profondeur ; il existe un trachôme cicatriciel au stade IV. La paupière inférieure est presque entièrement détruite. Un moignon de tarse, quelques cils persistent dans l'angle interne. La muqueuse conjonctivale se continue directement avec les téguments de la joue. Le cul-de-sac inférieur est œdématié, bourgeonnant, infecté chroniquement ; les prélèvements montrent, à plusieurs reprises, la présence de diplobacilles de Morax et de nombreux staphylocoques.

Au niveau du canthus externe gauche, une ulcération envahit ce qui reste de la face cutanée de la paupière inférieure; les frottis montrent: « 1° - de très nombreuses

cellules malpighiennes,, parakératosiques. 2° - des amas de cellules malpighiennes, déviées de leur type normal, avec des noyaux multiples nucléolés, signant leur dégénérescence maligne. Cellules d'épithélioma intermédiaire ». (Dr. Friess). — Cette lésion néoplasique est reliée au globe oculaire par une large bride charnue qui adhère à la face antérieure de la cornée et gêne l'ascension du globe.

Les cyto-diagnostics, la biopsie, effectués à plusieurs reprises sur ce « ptérygoid-symblépharon » n'ont jamais pu mettre en évidence de cellules anormales.

La conjonctive bulbaire est hyperémiée, granitée ; dans l'angle interne, une prolifération vasculaire forme un pseudo-ptérygion ; celui-ci se termine sur le limbe à IX heures, au niveau d'un inflitrat cellulo-vasculaire d'aspect phlycténoïde de la taille d'une tête d'épingle.

Plusieurs cyto-diagnostics pratiqués sur cette lésion ne révèlent aucune cellule suspecte. — Sur le méridien de XI heures, à 8 mm environ du limbe, existe une plage pigmentée jaunâtre.

Au biomicroscope, la cornée montre des lésions banales de trachôme, pannus supérieur et inférieur avec disposition caractéristique des vaisseaux et présence d'ocelles limbiques. Il existe de nombreux infiltrats superficiels (kératite trachômateuse). Il n'y a aucune photophobie.

Malgré les nombreuses lésions, la vision de l'œil gauche reste conservée à 7/10 environ.

5° - *Examens de laboratoire.*

Sang :

BW — Kahn-MeinicKe : négatifs — Urée : 0,30 — Cholestérol : 1,70 — Thymol test : 4 unités Mc Lagan

Floculation : ++++ — Test de Hanger : ++++

Protides totaux : 73,5 — Serum Albumine : 53,5 — Serum globuline : 20 — Rapport : 2,67 — FN : GR : 4.200.000 — GB : 10.600 — Hb : 85 % — VG : 1,01

Urines :

Porphyrinurie : taux inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes : 8 mmg par 24 heures. — D : 1,028 — Ch : 3,20 — Urée : 34.

Cytologie : néant. Nombreux cristaux d'oxalate de chaux. Pas de germes à l'examen direct, Quelques staphylocoques en cultures.

Biopsie :

Paupière inférieure gauche (lame 35.913 F) « épithélioma baso-cellulaire» (Dr. Steit) — joue gauche «sur peau sénile, épithélioma baso-cellulaire dont les lobules sont situés au contact de la basale épidermique qui ne présente pas de pigmentation, alors que l'on constate de nombreux mélanoblastes dans les couches périphériques des lobules épithéliomateux qui se trouvent placés contre cette basale. Mélanophores dans le stroma » (Dr. Streit).

E. E. G. :

« Tracé de repos, activité de fond à 10 c/s. Réagit bien aux différentes activations. Entraînement bilatéral à la SLI — En résumé, normal ». (Mme le Dr. Saint-Jean).

Les radiographies du crâne sans préparation et après encéphalographie gazeuse sont normales.

Outre les nombreux traitements locaux, le malade a suivi deux cures de cortisone en injections intra-musculaires et par os : doses totales : 4,20 et 5 grammes.

L'état général s'est amélioré légèrement, mais les téguments et les lésions xérodermiques n'ont présenté aucune modification.

Observation n° V.

NOURR.. Mohamed, 5 ans, est un enfant de race arabo-berbère, originaire d'Affreville. Il est issu de parents consanguins au 2e degré. Le père est marié avec la fille de son cousin germain. La famille se compose de 5 enfants : 4 filles âgées respectivement de 7 ans, 4 ans, 3 ans, 5 mois, — 1 garçon de 5 ans. Le garçon et sa sœur de 4 ans sont tous les deux atteints de Xeroderma Pigmentosum. Il n'existe aucun antécédent pathologique dans la famille, pas d'avortement, pas d'accouchement prématuré ; les grand-parents étaient, paraît-il normaux et ne présentaient pas d'anomalies cutanées. Le père et la mère

sont en très bonne santé, tous deux ont une peau très foncée ; le père a les cheveux châtain clair, la mère est auburn. Les deux enfants atteints de Xeroderma Pigmentosum ont aussi les cheveux auburn, leur peau est beaucoup plus blanche que celle de leurs parents. Chez le garçon, l'affection a débuté en juin 1951, par une éruption érythémato bulleuse, rapidement suivie par l'apparition de points pigmentés et de taches blanches d'atrophie.

Il est hospitalisé pour la première fois à la Clinique Dermatologique en novembre 1951. A cette époque, il présente un Xeroderma Pigmentosum typique, évoluant déjà vers la phase de cancérisation.

Le visage est couvert de taches pigmentées et de lésions impétigineuses ; sur les parties découvertes du cou, des membres, la peau est pigmentée, sèche et atrophique et se laisse difficilement plisser. Le reste des téguments est d'aspect normal. En outre, sur le visage, existent de nombreuses lésions en voie de dégénérescence : un bourgeon tumoral dans l'angle interne de la paupière inférieure gauche, et 4 saillies verruqueuses : 2 sur la face latérale droite du nez, 1 sur le sillon naso-génien gauche, 1 dans la région temporo-orbitaire droite, au-dessus de la commissure externe des paupières. Le cyto-diagnostic de ces lésions montre la présence « d'amas cellulaires suspects, type épithélioma baso-cellulaire ». (Dr. Alcay).

L'examen ophtalmologique révèle, à cette date, l'existence d'une photophobie intense, les conjonctives sont infectées, les prélèvements montrent la présence de diplobacilles de Morax et de pneumocoques. Les paupières ont conservé leur morphologie normale. On note simplement sur les deux yeux l'« opacification de la moitié inférieure de la cornée ». Le petit malade reçoit un traitement anti-infectieux et ses lésions pré-cancéreuses sont traitées par diathermo-coagulation.

Lorsqu'il est revu, en 1953 :

1) *L'état local* s'est aggravé. De vastes lésions ulcéro-bourgeonnantes cancérisées sont groupées tout autour des orifices naturels du visage.

Les cyto-diagnostics, les biopsies (Dr. Friess) montrent:

1° - Au niveau de la lèvre : « présence de cellules manifestement néoplasiques avec, par endroits, le groupement des baso- cellulaires et ailleurs la morphologie des spino ou des intermédiaires ».

2° - Au niveau de la tête du sourcil gauche : « présence de cellules tumorales type baso-cellulaire ».

3° - Au niveau de la pointe du nez : « nombreux amas de cellules type baso-cellulaire ».

2) *L'état général* est médiocre. L'enfant est petit (100 cm) pour son âge, hypotrophique (15 kg 500). Il n'y a pas de température, malgré la surinfection des lésions cutanées. Ses mesures anthropométriques sont les suivantes :

— Poids 15 kg 500
— Périmètre thoracique : 100
— Hauteur du grand trochanter : 470
— Taille : 100
— Diamètre bitrochantérien : 220
— Diamètre bihuméral : 275

Les caractères sexuels primitifs sont normaux.

3) *Syndrome neuro-psychique :* L'enfant est énurétique, et présente des troubles du caractère : il est sournois, méfiant, hostile à tout examen. L'examen psychométrique ne peut être pratiqué, le petit malade s'enfermant dans une attitude de défense.

4) *Du point de vue oculaire :* la photophobie est très importante. Les deux paupières inférieures sont en ectropion, leur bord libre est détruit, dépourvu de cils ; sur leur face conjonctivale, des « perles » qui frottent sur les cornées. Les deux yeux sont constamment infectés, les prélèvements successifs montrent la présence de bacilles de Weeks, de diplobacilles de Morax. — Au niveau du limbe : à VI heures, sur l'œil gauche, à III heures sur l'œil droit ; existent deux infiltrations d'aspect phlycténulaire, ulcérées ; le bleu est positif. — Dans leur moitié inférieure, les deux cornées sont envahies par des infiltrats cellulaires, fortement pigmentés, très vascula-

risés ; l'aspect général est celui d'un leucome vascularisé. Plusieurs cyto-diagnostics pratiqués sur ces lésions (Dr. Friess, Dr. Alcay), montrent la présence de « cellules tumorales présentant les caractères des épithéliomas malpighiens spino-cellulaires et de pigments mélaniques ».

Les fonds d'yeux sont impossibles à examiner (cornées opacifiées). — La vision est difficile à évaluer, en raison du psychisme du malade, mais semble très mauvaise, réduite à la perception des doigts à deux mètres.

5) *Examens de laboratoire.*

Sang :

BW — Kahn-Kline : négatifs — Urée : 0,28 — Cholestérol :1,80 — Glycémie : 0,80

Thymol-Test :17° Vernes, soit 2 unités Mc Lagan

Floculation : néant

Test de Hanger : +

Protidémie : 80

S. Albumine : 46,5 — S. Globuline : 33,5 — Rapport : 1,38

FN : GR : 4.500.000 — GB : 9.500 — Hb : 90 % — VG : 1 — PN : 62 — Baso : 0 EO :3 — M : 2 L 33

Vitesse de sédimentation 46 mm en 1 heure
105 mm en 24 heures

Cuti-réaction : +

Le téléthorax montre une hypertrohpie des ganglions latéro-trachaux droits.

Urines :

Prophyrinurie : taux inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes : leur dosage n'a pu être effectué (il a été impossible d'obtenir de l'enfant un volume suffisant d'urines).

E. E. G. :

«Enfant très difficile à examiner, les tracés sont constitués par un rythme de fond de 4 - 5 c/s, remarquable

par sa monorythmie. On observe de plus des bouffées d'ondes plus lentes (3 c/s) et plus amples en surimpression sur les rythmes de fond, principalement dans les régions occipitales. Les différentes activations n'entraînent pas d'autres anomalies. En résumé, dysrythmie lente généralisée assez évocatrice d'une souffrance des formations de la base ». (Mme le Dr. Saint-Jean).

Radiographie du crane, selle turcique : « sensiblement normales. A noter, simplement un amincissement de la corticale de la voûte, des impressions digitiformes — selle turcique normale, absence de sinus ». (Dr. Bénéjean).

Encéphalographie gazeuse par voie lombaire : « L'air passe bien dans les cavités ventriculaires qui ne paraissent ni déviées, ni dilatées. Une partie de l'air dessine au passage les citernes de la base et se répand ensuite librement dans les espaces périphériques. En résumé, ces clichés ne montrent rien de pathologique » (Pr. Tillier).

L. C. R. : cytologie : 0,2 par mm3 — albumine : 0,20 Kline : négatif — Benjoin : normal.

Traitement suivi : Diathermocoagulation des tumeurs cutanées. Cortisone du 20.10.53 au 22.1.54 : 5 grammes sans résultats appréciables.

L'enfant est ensuite évacué au Centre Anti-Cancéreux pour complément de traitement et radiothérapie de contact sur les deux yeux.

Observation nº VI.

NOURR.. Naceira, sœur du précédent malade, est une enfant de 4 ans. L'affection aurait débuté vers l'âge de deux ans. Lors d'un examen systématique à la Clinique Ophtalmologique, en 1951, il n'existait à cette époque, aucune lésion cutanée.

Revue en octobre 1953, la malade présente :

1° - *Syndrome cutané :* Un Xeroderma Pigmentosum à la phase pigmentaire et atrophique.

Les lésions localisées au visage, à la face d'extension des membres supérieurs et inférieurs débordent sur la nuque, la partie supérieure du tronc, les épaules, la région pré-sternale, les lombes. Elles sont constituées par les lésions élémentaires typiques du Xeroderma Pigmentosum : télangiectasies, atrophie, pigmentation, naevi pigmentaires.

Au niveau de la face, elles réalisent sur un fond érythémato-squameux un aspect bigarré ou bariolé, où prédomine la pigmentation avec des îlots naeviques localisés essentiellement sur le nez, la tempe droite, la pommette à droite.

La même disposition à prédominance pigmentaire se retrouve sur le cou, la nuque, les épaules. Par contre, au niveau des membres supérieurs et inférieurs, jusqu'à leur racine, sur les régions lombaires, prédominent des îlots d'atrophie punctiformes ou lenticulaires, réalisant un semis blanchâtre qui se détache sur la teinte brune normale de la peau.

Par ailleurs, au niveau de l'avant-bras gauche, un naevus pigmentaire de 3 cm × 1 cm environ, allongé, finement duveteux. — Au niveau de la face dorsale du nez, une lésion légèrement inflammatoire, érythémato-squameuse, discrètement infiltrée.

2° - *L'état général est bon :* L'enfant mesure 98 cm, pèse 14 kg 800, n'a pas de température. Il n'existe aucune anomalie somatique.

3° - *Le développement psychomoteur* semble retardé. Comme son frère, la malade a un comportement anormal. L'enfant est hostile à tout examen, boudeuse, craintive, elle ne semble pas reconnaître son frère et son père et reste indifférente en leur présence.

Pas encore propre, maladroite, elle présente de l'énurésie, ne sait pas s'habiller et manger seule. Le langage ne paraît pas bien développé, la malade ne se fait pas comprendre de ses camarades et des infirmières qui parlent la même langue, aussi l'examen psychométrique se réduit-il à quelques tests manuels et visuels, très simples, grossiers. « Ces tests sont tous mal exécutés et sont en faveur d'une oligophrénie ». (Dr. Bardenat).

4° - *Du point de vue oculaire :* La photophobie est très marquée, constante. La conjonctive est infectée ; les prélèvements montrent à plusieurs reprises la présence de bacilles de Weeks, de diplo-bacilles de Morax. L'infection est entretenue par l'enfant qui met constamment ses mains sales au niveau des yeux. Les paupières ont conservé leur morphologie ; sur la lèvre postérieure des rebords palpébraux existent de nombreuses infiltrations jaunâtres, en forme de perles, dures, en contact permanent avec les cornées.

Au niveau de l'œil droit, au voisinage du limbe, sur le méridien horizontal à III et IX heures, existent deux infiltrations rosées, saillantes, bleu positif ayant l'aspect de phlyctènes.

La phlyctène située à III heures s'accompagne d'une vascularisation importante du quadrant interne. Les cytodiagnostics négatifs au niveau de la phlyctène externe, montrent par contre, « des cellules suspectes de type spino-cellulaire » au niveau de la phlyctène interne.

Deux mois plus tard, l'évolution se confirme, un repli conjonctival formant un pseudo-ptérygion relie la lésion limbique à la caroncule lacrymale, puis un symblépharon apparaît entre la lésion du limbe et l'angle interne de la paupière supérieure.

Ces lésions oculaires précèdent de très peu l'apparition d'un épithélioma baso-cellulaire sur la pointe du nez.

Actuellement, au début 1954, l'enfant présente de nombreuses saillies verruqueuses sur le visage. — L'une d'elles a dégénéré en épithélioma baso-cellulaire sur le nez.

5° - *Examens de laboratoire.*

Sang :

BW — Kahn — Kline : négatifs — Urée : 0,32 — Cholestérol : 1,80 — Glycémie : 0,95

Thymol-test : 14° Vernes, soit 1,6 unités Mc Lagan

Floculation : +

Test de Hanger : + — Protides : 81

S. albumine : 48,5 — S. globuline : 32 — Rapport : 1,49

Numération globulaire : GR : 3.800.000 — GB : 4.600 — Hb : 85° — VG : 1

Formule : PN : 54 — Eosino : 3 — Baso : 0 — Mono : 3 — Lympho : 40

Cutiréaction : + — Téléthorax : normal.

Urines :

Porphyrinurie : taux inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes : 0 mmg 65

albumine, sucre, pigments dans les urines : 0

E. E. G. :

« Les tracés de repos sont constitués par des rythmes de la bande théta (6 c/s) caractérisés par leur monorythmie, réagissant mal aux différentes activations. On constate une réaction douloureuse à la S.L.I. — En résumé, de telles constatations sont en faveur d'une altération des formations de la base » (Mme le Dr. Saint-Jean).

Radiographies : crâne, selle turcique : « On note un amincissement des os de la voûte crânienne ». La selle turcique est normale.

Encéphalographie gazeuse par voie lombaire : les ventricules sont normalement injectés.

L. C. R. : Cytologie 2/mm3 — albumine : 0,10 — Kline : négatif — Benjoin : 00000.01100.00000.0

Traitement suivi : — Coagulation de l'épithélioma du nez.

— Cortisone per os : 100 mmg (a reçu 5 g sans modification durable des lésions cutanées et oculaires).

— Radiothérapie de contact sur l'épithélioma épibulbaire de l'œil droit. — Après 7000 r, disparition de la tumeur ; il persiste simplement un repli conjonctival fortement vascularisé ayant l'aspect d'un ptérygion — Amélioration considérable de la photophobie (fig. 21).

Les cyto-diagnostics de contrôle pratiqués 3 et 4 mois après le traitement, montrent l'absence de toute cellule suspecte.

Observation n° VII.

Fa.. Belkacen, ouvrier agricole, âgé de 25 ans, est originaire de Djidjelli, département de Constantine. — Le malade ne peut fournir de renseignements sur ses parents, décédés « depuis longtemps ». Une sœur âgée de 29 ans, présenterait aussi une pigmentation de la peau et des taches blanches d'atrophie ; six frères plus jeunes seraient sains. L'affection aurait débuté vers l'âge de 3 ans, une pigmentation serait apparue en été sur le visage, sur les bras, sur la poitrine.

Depuis 1950, le malade est suivi à la Clinique Dermatologique et a subi plusieurs traitements pour son épithéliomatose de la face. En 1952, son observation est publiée par Streit dans son travail sur les épithéliomas pigmentés.

Lorsque nous le revoyons en 1953, le sujet est au dernier stade de la cachexie, et présente 4 monstrueuses tumeurs associées à une épithéliomatose multicentrique de la face (fig. 2).

1) *Lésions cutanées.*

Sur le front, une vaste tumeur ulcéro-bourgeonnante, infectée, part du cuir chevelu et s'étend sur toute la région. Elle envahit les paupières supérieures qui sont œdématiées, dures, et retombent en avant sur les yeux, ce qui oblige le malade à renverser la tête pour voir. Cette tumeur adhère au plan profond, déprimée en cratère à sa partie centrale, elle envahit l'os.

Sur les deux régions parotidiennes, deux volumineuses tumeurs ; à droite, la tumeur est surinfectée, ramollie, en voie de fistulation.

Dans la région sus-claviculaire droite, une énorme tumeur polylobée, fistulisée, adhère aux plans profonds.

En outre, de nombreuses lésions ulcéro-bourgeonnantes, arrondies, de 2 à 3 cm de diamètre environ, prolifèrent sur le visage :

3 sont étagées sur la face dorsale du nez,

1 occupe la cloison interlobulaire,

1 s'inscrit dans le sillon nasogénien à droite,

la dernière envahit la lèvre supérieure.

2) *L'état général* est mauvais, le sujet est infecté, amaigri. Il pèse 51 kg, sa taille est de 168 cm. Le développement endocrinien est subnormal, le malade est pratiquement imberbe, les poils axillaires et pubiens sont peu abondants, les caractères sexuels primaires sont normaux.

Il n'existe pas de Syndrome neuro-psychique.

3) *Du point de vue oculaire :* Seule la destruction des paupières supérieures par le néoplasme frontal est imputable au Xeroderma Pigmentosum. L'œil droit est normal. Sur l'œil gauche, la cornée présente deux taies paracentrales à III heures, séquelles probables d'un trachome actuellement cicatrisé. Il n'y a pas de photophobie. Les fonds d'yeux sont normaux. La vision est égale à 8/10, malgré la gêne entraînée par la chute des paupières supérieures.

4) *Examens de laboratoire.*

Sang :

BW Kahn-Kline : négatifs — Urée : 0,41 — Cholestérol : 1,26 — Glycémie : 1,03 — Test au Thymol : 35° Vernes, soit 4,1 unités Mc Lagan

Floculation : ++++ — Test de Hanger : +/++

Protides totaux : 82 —

Serum albumine : 38 — Serum globuline : 44 — Rapport : 0,86

Numération : GR : 4.000.000 — GB : 32.000

Formule Poly neutro : 38 — Eosine : 48 — Lympho : 12 — Mono : 2

Urines :

Porphyrinurie : taux inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes ; 7 mmg 20 par 24 heures

Urée : 10

Albumine, sucre, acétone, pigments, urobiline, sels : 0 absence de germes.

E. E. G. :

impossible à faire en raison de la tumeur frontale.

Radiographies du crâne : « Vaste lacune osseuse intéressant la région des sinus frontaux. Vers le bas, l'extension se fait jusqu'à la racine des os propres du nez. Selle turcique normale ». (Dr. Blondeau).

Encéphalographie gazeuse : « Images des ventricules latéraux normales. Grosse perte de substance sur le frontal ». (Pr. Tillié).

L. C. R. : Cytologie : 5/mm 3 — Albumine : 0,12 ‰ — Kline : négatif — Benjoin : normal

Traitement symptomatique : antibiotiques, pansements.

Le malade décède le 30.11.1953.

Autopsie : les tumeurs des régions parotidiennes, susclaviculaires envahissent profondément les plans ostéomusculaires. Il n'y a pas de métastases ganglionnaires et viscérales. — Les globes oculaires sont normaux. — Le cerveau pèse 1150 gr. et apparaît macroscopiquement normal.

Observation n° VIII.

Bencha.. Aïcha, âgée de 37 ans, est une femme « kabyle », originaire de Cassaigne, département d'Oran. Sa mère est décédée, son père remarié, a deux enfants normaux. La malade a deux sœurs et un frère bien portants, elle-même a été mariée et a une petite fille âgée d'un an, d'aspect normal. La malade est pigmentée depuis son enfance. Actuellement :

1° - *Syndrome cutané :* Elle présente un Xeroderma Pigmentosum relativement bénin, car il évolue lentement. Les lésions constituées essentiellement de taches pigmentaires et atrophiques se localisent à la face, la nuque, la partie supérieure du thorax, les avant-bras, les jambes.

— La phase d'épithéliomatisation est survenue tardivement, vers l'âge de 36 ans. Le nez est complètement abrasé par une vaste tumeur ulcéro-végétante, avec perles et bourrelets épithéliomateux périphériques, qui envahit la moitié supérieure de la partie médiane de la lèvre supérieure (fig. 3).

La biopsie montre la présence d'un « épithélioma intermédiaire avec stroma réaction plasmocytaire. Zone d'aspect naevique ». (Dr. Streit).

2° - *L'état général* est bon. La malade mesure 158 cm, pèse 63 kg. Elle n'est plus réglée depuis son accouchement, mais le morphogramme est normal.

3° - *Syndrome neuro-psychique :* Il n'y a pas de troubles neurologiques. Le psychisme est fruste, mais il s'agit d'une femme indigène campagnarde, L'examen psychométrique est sensiblement normal. « Mesurée, logique, une certaine timidité avec teinte dépressive, due certainement à l'affection dermatologique traînante. Impossible de traduire le Binet Simon ou le Terman en langue kabyle. Cependant, le Q.I. évalué par les jalons analogues qu'on peut poser, varie entre 85 et 90. Il traduit une lenteur d'esprit de répartie avec intelligence quasi-normale ». (Dr. Saffar).

4° - *Les lésions oculaires sont discrètes.* Le malade ne présente pas de photophobie. Les paupières sont normales, sur la paupière inférieure gauche existent de nombreux naevi pigmentés et un bourgeon tumoral fortement pigmenté sur son tiers moyen. Les bords postérieurs des marges palpébrales inférieures sont irréguliers, dentelés, échancrés, Quelques rares nodules en « perles » sont visibles sur leur tiers externe. Sur les deux yeux ; à VIII heures, au niveau de l'œil gauche, à V heures sur l'œil droit, à 2 mm du limbe, des plages pigmentées sont visibles. Au biomicroscope, le pigment apparaît situé au-dessous de l'épithélium conjonctival.

Sur le limbe du quadrant inféro-externe des deux yeux, existent deux microphlyctènes, la coloration au bleu de méthylène est négative ; les cyto-diagnostics sont restés négatifs. Ces lésions ont régressé après un traitement

banal par un collyre aux sulfamides et peuvent être attribuées au trachôme bénin dont souffre le malade.

Les fonds d'yeux sont normaux, la vision après correction est égale à 10/10 pour les deux yeux.

5° *Examens de laboratoire.*

Sang :

BW — Kahn-Kline : négatifs — Urée : 0,25 — Cholestérol : 1,97 — Glycémie : 0,92 — Test au Thymol : 29° Vernes, soit 3,4 unités Mc Lagan.

Floculation : +

Test de Hanger : +

Protides totaux : 81 — Serum Albumine : 51,5 — Serum glob. 30,5 — Rapport : 1,81

Numération globulaire : GR : 3.900.000

GB : 7.000

Hb : 87 % — VG : 1 — Formule : poly neutro 75

Eosino : 2 — Baso : 0 — Mono : 7 — Lympho : 16

Cuti-réaction : +

Téléthorax : normal.

Urines :

Porphyrinurie, taux inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes : 8 mmg 5 par 24 heures.

E. E. G. :

« Activité de fond à 9 c/s. Réagit bien à la SLI — On observe de plus dans les régions Rolandiques des rythmes en arceaux à 9 - 10 c/s ; dans les régions temporales, quelques rythmes de la bande théta avec des rythmes plus rapides en surimpression. Ces rythmes de la bande théta sont également visibles dans les dérivations intéressant le vertex. — A la SLI, entraînement sur une large bande de fréquence. En résumé, atteinte discrète des formations de la base. Les tracés montrent également un certain degré d'anxiété ». (Mme le Dr. Saint-Jean).

Les radiographies du crâne, face, profil, selle turcique, l'encéphalographie gazeuse sont normales.

L. C. R. : Cyto : 1/mm3 — Benjoin : normal

Kline : négatif

Chlorure : 7,30 — albumine : 0,20

Traitement suivi : Radiothérapie profonde sur la région nasale.

Observation n° IX.

BOUZIANI Yamina, est une jeune fille de 15 ans, aveugle, originaire de Djendel, département de Constantine. La malade ne peut fournir aucun renseignement clinique.

1° - *Syndrome cutané :* Xeroderma Pigmentosum à la phase tumorale avec épithéliomatose multiple de la face. Les lésions sont disséminées à tous les téguments et réalisent un aspect typique de Xeroderma Pigmenté bigarré, représenté par l'association de pigmentation, zones d'atrophie, naevi, télangiectasies. Pas un centimètre de peau saine n'est visible et la paume des mains, la pulpe des doigts sont aussi couvertes de taches pigmentaires.

Les épithéliomas de la face sont nombreux (voir fig. 5).

— sur le front et la racine du nez, deux placards ulcéro-végétants,

— sur le nez, un placard cicatriciel disposé en vespertilio spontané,

— sur le canthus externe à gauche, un épithélioma nodulaire,

— sur la pommette droite, une lésion ulcéro-végétante de 2 cm de diamètre,

— sur la pommette gauche, deux lésions, l'une de la grosseur d'un pois, l'autre, réalisant une tumeur végétante, de 4 cm sur 2 cm,

— au niveau des orifices narinaires, des lésions ulcéro-végétantes, fortement pigmentées, noirâtres, détruisent le nez et envahissent la muqueuse pituitaire,

— sur la lèvre inférieure, 3 bourgeons de 2 cm sur 3 cm atteignent la zone cutanéo-muqueuse,

— sur le bord libre des lèvres, la pointe de la langue, des lésions leuco-kératosiques et des ulcérations fissuraires. Il existe une adénopathie sous mentale.

« Les frottis faits au niveau des yeux, du front, du nez, des lèvres, du menton, des joues, montrent tous des cellules du type épithélioma malpighien spino-cellulaire ou intermédiaire à tendance spino-cellulaire ». (Dr. Trabut).

Enfin sur l'hélix de l'oreille droite, un épithélioma ulcéro-végétant de 1 cm de diamètre. L'examen anatomo-pathologique montre « un épithélioma malpighien intermédiaire à dispositif lobulé et finement trabéculaire, l'index mitotique est moyennement élevé, le stroma grêle ». (Dr. Streit).

— sur le cou, à droite, un épithélioma plan cicatriciel.

— sur la face dorsale de l'avant-bras gauche, deux naevi. Sur l'un, l'examen histologique fait par le laboratoire d'anatomie pathologique (Pr. Montpellier), montre des lésions typiques du Xeroderma Pigmentosum : « épiderme atrophique réduit à deux ou trois assises malpighiennes de la basale qui est rectiligne. Derme : sclérose du corps papillaire, infiltrat discret lympho-histocytaire péri-vasculaire. — L'orcéine montre une diminution de la trame élastique » (lame 35.535 F). L'autre s'est révélé être un naevus intra-épidermique : « Image de lésion naevique pigmentée de type junctional naevi avec thèques contenant des cellules naeviques dont quelques unes pigmentées sont situées à la jonction dermo-épidermique. Pas de signes de dégénérescence ».

2° - *L'état général* est médiocre (fig. 8). La malade est hypotrophique, elle pèse 40 kg., mesure 137 cm, a l'aspect d'une enfant de 12 ans. Le développement pubertaire ne s'est pas encore effectué, les glandes mammaires ne sont pas développées, la vulve est de type infantile, les poils axillaires et pubiens sont rares. Les mesures anthropométriques fournissent les chiffres suivants :

— Périmètre thoracique sous-mammaire : 680

— Hauteur du grand trochanter : 680

— Stature : 137
— Diamètre bitrochantérien : 225
— Diamètre bihuméral : 280

Le morphogramme (voir fig.) correspond à celui d'un enfant de 11 à 12 ans, avec exagération de certaines de ses caractéristiques, à savoir la faiblesse des diamètres bitrochantérien et bihuméral, la tendance à la brachyskélie.

Chez la malade, la croissance est de type infantile, l'allongement de la taille se fait plus par le tronc que par les membres inférieurs, les ceintures pelviennes et scapulaires ne se sont pas développées.

3° - *Syndrome neuro-psychique :* C'est une enfant aveugle, confinée au lit, très craintive, hostile aux examens, aux soins. Il n'y a pas de signes organiques d'atteinte du système nerveux central.

4° - *Lésions oculaires :* Les deux paupières inférieures sont entièrement détruites. Les deux paupières supérieures sont soudées à un épithélioma qui a détruit les globes oculaires et envahit les orbites (fig. 17). Le cytodiagnostic, la biopsie, montrent la présence d'un « épithélioma intermédiaire à tendance spino-cellulaire » (Dr. Trabut).

5°) *Examens de laboratoire :*

Sang :

BW +++ Kahn + Kline + après réactivation. Urée : 0,38 —Cholestérol : 1,20 — Glycémie : 0,87 — Test au thymol : 5° Vernes soit 6,9 unités Mc Lagan.

Floculation : +++

Test de Hanger : ++++

Numération globulaire : globules rouges : 3.700.000
blancs : 6.900

Hb : 80 % — Vg : 0,97 — Formule : Poly neutro 67
Eosine : 3 — Baso : 0 — Mono : 0 — Lympho 30

cuti-réaction : +

téléthorax normal.

URINES :

Porphyrinurie — taux d'élimination inférieur à 50 gamma ‰

17 cétostéroïdes : 4 mmg 5 par 24 heures.

E. E. G. :

« Les tracés sont constitués par une activité de fond à 7 c/s. — Réactivité impossible à déterminer (aveugle). Sur ces rythmes, se superposent des bouffées d'ondes lentes à 5 c/s. de moyenne amplitude, principalement aux régions postérieures. En conclusion, activité de fond lente vraisemblablement par atteinte des centres régulateurs de l'électrogenèse corticale ». (Mme le Dr Saint-Jean).

LES RADIOGRAPHIES du crâne, face, profil, selle turcique, sont normales.

L'encéphalographie gazeuse montre « Un bon remplissage des ventricules, sans altération morphologique ». (Dr. Bénéjean).

LIQUIDE CÉPHALO-RACHIDIEN : Cytologie : 14,5 éléments par mm3 — Albumine : 0,38

BW — Kline : négatifs — Benjoin : 00000.22221.00000.0

Traitement suivi : Coagulation des épithéliomas de la face. Cortisone per os : 20 mmg par jour (dose totale 6 gr). — Aucune amélioration de la dystrophie cutanée.

La malade est évacuée au Centre Algérien du Cancer pour radiothérapie de la face et exentération des orbites.

Observation n° X.

Tal.. Zohra est une enfant de 13 ans, originaire d'Oujda, hospitalisée au Centre Algérien du Cancer pour Xeroderma Pigmentosum en voie de dégénérescence.

Les renseignements fournis par l'enfant sont vagues ; le père et la mère sont bien portants ; elle aurait 3 frères en bonne santé ; l'affection évolue depuis la plus tendre enfance.

1) *Syndrome cutané :* Xeroderma Pigmentosum atteignant le visage, le cou, la partie supérieure du thorax, la face d'extension des membres. Il est constitué surtout par des télangiectasies et de la pigmentation. Il y a peu d'atrophie, sauf au niveau du nez, des pommettes. Sur le reste du corps, la peau est blanche, souple, normale. — Les cheveux sont auburn.

2) *L'état général* est médiocre. L'enfant, hypotrophique, mesure 136 cm et pèse 31 kg. Elle n'a pas commencé sa puberté. Les mensurations donnent les chiffres suivants :

— Périmètre thoracique sous-mammaire : 660
— Hauteur du grand trochanter : 685
— Stature : 136
— Diamètre bitrochantérien : 230
— Diamètre bihuméral : 285

Là encore, le morphogramme est décalé ; il correspond à celui d'un enfant de 11 ans, avec exagération des caractères infantiles, brachyskélie, faiblesse des diamètres des ceintures.

3) *Syndrome neuro-psychique :* C'est une enfant agitée, instable, gauche. Elle reconnaît certaines couleurs, mais son attention se lasse vite. Il n'existe pas de troubles neurologiques, mais la démarche, les gestes, sont saccadés, peu précis, traduisant une certaine incoordination motrice.

L'examen psychométrique révèle « un âge mental de 6 ans 9 mois pour un âge réel de 12 ans 6 mois, ce qui donne un Q.I. de 54. Assez concentrée dans les tâches simples, l'attention se disperse vite quand les difficultés augmentent. L'enfant se borne alors à des démarches très empiriques et même illogiques, réussissant parfois grâce au hasard, mais sans tirer parti de l'expérience. Ne réfléchit pas, se révèle incapable de s'adapter à une situation abstraite, même simple. Le jugement est pauvre. — Il s'agit d'une débile mentale ». (M. Hamdane).

4) *Lésions oculaires :* Au niveau du canthus externe droit, une vaste ulcération bourgeonnante allongée de

6 × 4 cm, s'étend jusqu'à la région temporale. Les deux paupières supérieures sont infiltrées, cartonnées, difficile à retourner.

— Au niveau de l'œil droit, sur le limbe à V heures, prolifère une tumeur de la taille d'un pois : au voisinage, la conjonctive bulbaire est épaissie, œdématiée.

— Sur l'œil gauche, une tumeur cornéo-limbique s'étend de IX à VII heures, atteint l'aire pupillaire ; la conjonctive du quadrant interne est hypertrophiée et forme un pseudo-ptérigyon fortement vascularisé.

L'examen biomicroscopique des deux tumeurs épibulbaires montre une prolifération de papilles vasularisées, une infiltration sous-épithéliale des cornées, de nombreux amas pigmentés.

Les frottis des cyto-diagnostics montrent « une anisonucléose importante. — La chromatine est anarchique. De nombreuses cellules nucléolées. — Très forte suspicion d'épithélioma spino-cellulaire ». (Dr. Trabut).

Il n'y a pas de photophobie. Les fonds d'yeux sont normaux, La vision est égale à 10/10 pour les deux yeux.

5) *Examens de laboratoire :*

« Présence dans les urines d'une forte quantité de porphyrine ». (Laboratoire du Centre Algérien du Cancer). Cette porphyrinurie coïncidait avec un traitement par radium de l'épithélioma temporal.

Les radiographies du crâne, l'encéphalographie gazeuse, sont normales.

E. E. G. :

« Tracés constitués par des rythmes très irréguliers. On observe des rythmes rapides de la bande béta alternant avec des bouffées à 5 c/s, visibles surtout au niveau du vertex et de grande amplitude. Les différentes activations ne modifient pas sensiblement les tracés. En résumé, atteinte probable des formations de la base ». (Mme le Dr. Saint-Jean).

Traitement : aiguilles de radium sur l'épithélioma temporal droit. — Sur les deux tumeurs épibulbaires ; contactothérapie (7500 r).

Les néoplasmes oculaires s'exfolient en trois semaines ; lorsque la dernière squame tombe, elle laisse une cornée d'aspect brillant, poli, sain ; le siège primitif de l'épithélioma est grisâtre, discrètement infiltré (biomicro : opacités profondes dans le parenchyme cornéen qui apparaît sain par ailleurs). Aucune réaction oculaire. Vision 10/10 pour les deux yeux.

Observation n° XI.

Tek.. Abdallah est un garçon âgé de 13 ans environ. Il est hospitalisé au Centre Algérien du Cancer pour Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose multiple de la face.

L'enfant serait originaire du département de Constantine ; les renseignements cliniques sont très pauvres, car l'interrogatoire ne peut être poussé en raison du psychisme du malade. A l'examen, nous constatons :

1) *Syndrome cutané :* un Xeroderma Pigmentosum typique avec de nombreux épithéliomas de la face. Les lésions pigmentaires et atrophiques prédominent sur les régions découvertes, mais envahissent le thorax, la racine des membres. Des îlots punctiformes d'atrophie sont disséminés sur l'abdomen, les lombes. La face est le siège de nombreux épithéliomas qui se groupent autour des paupières, de la racine du nez, des narines, de la lèvre supérieure.

2) *L'état général est médiocre :* L'enfant est hypotrophique, mesure 125 cm et pèse 22 kg. Il n'y a aucun signe de puberté. Les chiffres anthropométriques sont les suivants :

— Périmètre thoracique sous-mammaire : 600
— Hauteur du grand trochanter : 655
— Stature : 125
— Diamètre bitrochantérien : 230
— Diamètre bihuméral : 280

Le morphogramme est décalé, inférieur à celui d'un enfant de 10 ans.

3) *Syndrome neuro-psychique :* Les troubles psychiques et moteurs sont importants. L'enfant est agité, instable, maladroit. Les gestes sont saccadés, peu précis ; il existe une certaine dysmétrie qui traduit l'incoordination motrice. L'attention du malade se lasse très vite, même pour les tests très simples, tels que compter les doigts. Un examen psychométrique révèle « une débilité mentale importante, à la limite supérieure de l'idiotie ». (M. Hamdane). Il existe aussi des troubles du comportement affectif ; l'enfant est très méfiant, hostile à toutes les personnes qu'il ne connaît pas. Ces derniers troubles sont majorés par le fait que le malade est orphelin et vit en milieu hospitalier depuis de nombreux mois.

4) *Lésions oculaires :* Au niveau de l'œil gauche, sur les deux canthus interne et externe et le tiers moyen de la paupière inférieure, s'échelonnent trois épithéliomas ulcéro-végétants, suintants, infectés. Le canthus interne de l'œil droit est infiltré par une tumeur ulcérée qui tend à envahir la racine du nez. Les deux paupières sont pratiquement détruites en totalité.

Les conjonctives sont infectées (bacilles de Weeks, diplobacilles de Morax-Axenfeld).

— Sur l'œil droit, à 20 mm du limbe, dans le quadrant inféro-externe, la conjonctive bulbaire présente deux angiomes qui se détachent nettement sur le fond blanc de la sclère. Les cornées sont intactes et il n'existe pas de photophobie.

Les fonds d'yeux sont normaux, la vision semble bonne, mais elle ne peut être évaluée en raison du psychisme du malade.

5) *Examens complémentaires.*

E. E. G. :

« Les tracés de repos sont constitués par des rythmes à 5 c/s remarquables par leur monorythmie. On observe de plus, en surimpression sur ces rythmes, des éléments anormaux à type de pointes au niveau de la région occipitale droite. En résumé, tracé de souffrance des forma-

tions de la base, avec irritation de la région occipitale droite ». (Mme le Dr. Saint-Jean).

Les radiographies du crâne sans préparation et l'encéphalographie gazeuse sont normales.

Traitement : Diathermo-coagulation des épithéliomas de la face. Radiothérapie de contact sur les épithéliomas des paupières avec très bons résultats esthétiques.

Observations antérieures à 1953
recueillies à la Clinique Ophtalmologique.

Observation n° XII.

RA.. Mahmoud : garçon de 16 ans, originaire d'Alger. — Vu en mars 1944. — Parents consanguins au 2e degré, le père est marié avec la fille de son cousin germain. — Deux autres frères et une sœur sont bien portants.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose grave de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Corizzi).

Paupières : — Ectropion des deux paupières inférieures.

— Vaste tumeur ulcéro-bourgeonnante du canthus externe gauche qui envahit la paupière inférieure gauche.

Examen anatomo-pathologique : lame 13.676 F : « Le diagnostic d'épithélioma ne prête à aucun doute, type malpighien avec formations concentriques et tendance kératinisante. L'index mitotique est plutôt bas ».

— Au niveau de l'œil gauche : tumeur épibulbaire. — La photophobie n'est pas notée.

Le malade refuse toute intervention. — Revu en octobre 1944 : la tumeur palpébrale envahit l'hémiface gauche et atteint la paupière supérieure, la tempe, le maxillaire supérieur.

Décédé au début de l'année 1945, sans aucun traitement.

Observation n° XIII.

BOUFELK.. Zohra : fillette de 8 ans, originaire du département de Constantine. Vue en octobre 1946. — Aucune histoire clinique.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Gauthier) :

— photophobie marquée.

— Paupières : Ectropion des deux paupières inférieures.

Trachôme surinfecté en évolution.

— an niveau de l'œil droit : tumeur épibulbaire ayant envahi toute la conjonctive.

— au niveau de l'œil gauche : Pannus type trachomateux.

Refuse l'hospitalisation.

Observation n° XIV.

Zemn.. Ahmed : garçon de 14 ans, originaire du département de Constantine, est adressé par la Salle Soulié en juillet 1947.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Bruyas) :

— œil droit : tumeur bourgeonnante, polylobée, saillante de 2 mm, recouvre les trois-quarts externes de la cornée.

— œil gauche : perforation du globe, secondaire à un envahissement néoplasique. — Sécrétions abondantes.

Observation n° XV.

Mai.. Abdelkader : garçon de 10 ans, originaire de Teniet-El-Haad, département d'Alger. Vu en octobre 1948.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Gauthier) :

— photophobie importante.

— sur l'œil droit : une tumeur framboisée, légèrement allongée verticalement de la caroncule au centre de la cornée, richement vascularisée.

— sur l'œil gauche : aspect symétrique identique. Tumeur allant de la caroncule au centre de la cornée. Bleu positif au deux yeux.

Examen biomicroscopique des deux yeux : Tumeur en akène de framboise, formée de papilles vascularisées. — Le tissu cornéen n'est absolument pas envahi.

Biopsie sur œil gauche : épithélioma malpighien avec formations concentriques cornées parakératinisantes.

Observation n° XVI.

Mobar.. Ali : garçon de 4 ans, originaire de la commune mixte de Mizrana, département de Constantine, vu en février 1948.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Corrizi) :

La photophobie n'est pas notée.

— Paupières bien conservées.

— Sur les deux yeux : infiltration plane de la moitié inférieure de la cornée (taie ?) ; il n'y a pas d'aspect de tumeur épibulbaire.

— à VII heures sur le limbe de l'œil droit : un petit nodule (épithélioma du limbe probable).

Observation n° XVII.

Benla..... Mohamed : garçon de 4 ans, originaire du département d'Alger. — Vu en mars 1949.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Corrizi) :

— ectropion rétractile des deux paupières inférieures.

— (la photophobie n'est pas notée).

— les cornées sont saines en totalité. — Sur l'œil droit, à III heures sur le limbe, une petite tumeur plate grumeleuse, épithélioma épibulbaire.

Observation n° XVIII.

Ardjou.. Miloud, garçon de 6 ans, originaire de Kenchela, département de Constantine. — Vu en mars 1949.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Gauthier) :

— photophobie importante.

— la paupière inférieure gauche est détruite.

— an niveau de l'œil droit : la cornée est entièrement opacifiée, grumeleuse et vascularisée. — Trachôme II. — Petite tumeur épibulbaire à III heures.

— au niveau de l'œil gauche, 1 tumeur siégeant à IX heures, tend à envahir toute la partie antérieure du globe.

Biopsie de la tumeur de l'œil gauche : épithélioma malpighien spino cellulaire fortement parakératinisant.

Observation n° XIX.

Say.. Ahmed : garçon de 6 ans, originaire du département d'Alger. Vu en juin 1949.

Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomatose de la face.

Lésions oculaires : (observation du Dr Gauthier) :

— Il existe une photophobie très marquée.

— Paupières : 1) une énorme tumeur prolifère au niveau du canthus externe de l'œil droit.

2) L'angle externe de l'œil gauche est envahi par une tumeur ulcéro-bourgeonnante. — La paupière inférieure gauche est en ectropion.

— Les deux cornées présentent une opacification périphérique ayant grossièrement l'aspect de kératite sclérosante. Le bleu est négatif.

Observation n° XX.

Amou.. Allel : fillette de 8 ans, originaire du département de Constantine. Vue en février 1950.

Lésions oculaires : (observation du Dr. Gauthier) :

Paupières : épithélioma de l'angle externe de l'œil droit. Il existe un ectropion des paupières supérieure et inférieure droites et de la paupière inférieure gauche.

Biopsie : « épithélioma malpighien infecté. — Index mitotique élevé ».

— La photophobie est importante.

— Au niveau de l'œil droit : la cornée est totalement opacifiée, le globe est atrophique, envahi par le néoplasme palpébral. L'aspect bourgeonnant de la conjonctive surpérieure fait penser à une infection secondaire.

— La cornée de l'œil gauche est opacifiée dans sa moitié supérieure.

BIBLIOGRAPHIE

A

Adrian (C.) — Uber Xeroderma mit besonderer Berücksichtigung der Bleitveränderungen. — Dermat. Centralbl. 1904, t. 7, p. 130, d'après Annales de D. et S. 1905, p. 387.

Adrian (C.) — Die Rolle der Consanguinitât der Eltern in der Aetiologie einiger Dermatosen der Nachkommen. — Dermat. Centralbl. 1906, t. 9, p. 258.

Alajmo (B.) — Xeroderma Pigmentosum a lesioni oculari. — Rassegna Italiana d'Oftalmologie 1933.

Alessandri (E.) et Lehmann (R.) — De la cholesterolémie chez le cancéreux. — Bull. Algérien de Carcinologie 1953, n° 18, pp. 194-196.

Allen (C.W.) — X-rayons in Xeroderma Pigmentosum. — J. of Cut. Dis. 1903, p. 565.

Amicis (de.) — Due novi casi di Xeroderma Pigmentosum epitel. in bambini della stessa famiglia. — Giornale delle mal. vener. e della pella, 1894, p. 340.

Anderson (T.) et Begg (M.) — Xeroderma Pigmentosum of mild type The British Journal of Dermato and Syph. 1950, pp. 402-407.

Appelmans (M.) — Deux cas de « Xeroderma Pigmentosum » avec lésions oculaires. — Rev. Belge des Sc. méd. — Janvier 1932.

Archambault — De la dermatose de Kaposi (Xeroderma Pigmentosum). Thèse Bordeaux 1890.

Arnozan — Un cas de Xeroderma Pigmentosum. — Annales de Derm. et Syph. 1888, p. 36.

Arruga (H.) — Traité de Chirurgie Oculaire, Traduction, Masson Ed.

Audry — Sur un cas de Xeroderma Pigmentosum de Kaposi sans pigmentation. — Annales de Derm. et Syph., 1907, p. 199.

B

Baclesse (F.), Dollfuss (M.), Ennuyer (A.) et Raverdy — Journal de Radiologie 1946.

Baclesse (F.) et Ennuyer (A.) — Indications de la radiothérapie de près dite « de contact » dans le traitement des tumeurs oculo-palpébrales. — Arch. d'Opht. 1947, 7, n° 1, pp. 5 à 17.

Ballarini (M.) — Considerazioni su due casi di Xeroderma Pigmentoso famigliare. — Arch. Ital. Dermat. 14, 6, 1938, p. 593.

Balzer et Merle — Xeroderma Pigmentosum avec épithélioma de la face. — Bull. de la Soc. de Derm. et Syph. 1906, p. 498. Annales de Dermato et Syph. 1906, p. 1054.

Bandler — Zur Histologie der Melanosis lenticularis progressiva Xeroderma Pigmentosum. — Archiv. f. Derm. u. Syph. 1905, t. 76, p. 9.

Barre — Contribution à l'étude du lentigo épithéliomateux, Thèse Paris 1889.

Basso — La actinozensensibilidad cutanea en la clinica dermatologica ; su importancia en Cancerologica. — Bolltin del Instituto de Medicina Experimental para el estudio y tratamiento del cancer, n° 47, 1938.

Baur (E.), — Fischer (E.) et Lenz (F.) — Human heredity, translated by Eden Paul et Cedar from the third German Edition New-York, The Mac Millan Company, 1931.

Bayard — Festschrift f. Kaposi, 1900, p. 223.

Beck — Uber das Xeroderma Pigmentosum Kaposi, Zeitschrift f. Kaposi, 1900, p. 223.

Belisario — Two cases of Xeroderma Pigmentosum occurings in the same family. — Medical J. of Australia, 1935, p. 148.

Bell et Rothnem — Am. J. Cancer, 1937, n° 3, p. 574.

Bering et Barnewitz — Handbuch der Haut und Geschlechtskrankheiten, Aktinische Dermatosen, 1932, p. 128.

Berjillos del rio (F.) — Sarcoma gigante primitivo del piel en Xeroderma Pigmentoso. — Actas Dermo-Sifiliograficas, 1951, t. 43, n° 3, pp. 240-242.

Berlin — Xeroderma Pigmentosum. — Recherches sur la sensibilité de la peau à l'égard des divers rayons. — Revue Française de Dermat. et Vénér., 1938, n° 5, pp. 213-227.

Bertaccini (G.) — Xeroderma Pigmentosum (Ricerche clin. e speriment. Giornale Ital. di Dermat. e Sifil., 1927.

Blachman (F.B.) — Xeroderma Pigmentosum. — Am. J. Opht., 1931, p. 884.

Bonneau — Valeur comparative des différents traitements de l'épithélioma greffé sur le Xeroderma Pigmentosum. Thèse Paris, 1928.

Brandweiner — Archiv. f. Derm. u. Syph., 1908, t. 87, p. 427.

Brault et Argaud — Archives de Médecine expérimentale et d'Anatomie Pathologique, 1913, t. XXV, p. 676.

Brayton — Xeroderma Pigmentosum. — J. of Cut. Dis., 1892, p. 129.

Brockingston (W.S.) and Postlewaith (R.W.) — Xeroderma Pigmentosum. — American Surgeon, t. 18, 1952, p. 50.

Brown hunter — Notes of three cases of Xeroderma Pigmentosum or dermatosis Kaposi. — British. Med. J., 1889, p. 69.

Bullo (B.) — Contribution nouvelle à la plésioradiothérapie des épithéliomas de la cornée. — Strahlentherapie 1939, pp. 353-360 (cité par Baclesse et Ennuyer).

C

Cannon (A.B.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Dermat. and Syph., 1928, p. 561.

Canright (C.M.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Dermat. and Syph., 1934, p. 668.

Ceard — Archives Institut Pasteur Algérie, t. IX, 1931, p. 375.

Chance (B.) — Am. J. Opht., 1926, p. 689.

Chaves (R.) — Un caso de « Xeroderma Pigmentosum ». — Gazeta Medica Portuguesa, t. 2, n° 1, 1949, p. 134.

Chevallereau et Offret — Xeroderma Pigmentosum et lésions oculaires. — Annales d'Oculistiques, 1920, p. 236.

Civatte — Nouvelle pratique Dermatologique, Masson Ed., 1936, Vol. VI, p. 616.

Cockayne (E.A.) — Inherited abnormalities of the skin and its appendage. — London, Oxford University Press, 1933.

Cole (H.N.) and Driver (G.R.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syphilology, 1935, p. 721.

Copeland (M.M.) and Martin (M.E.) — Am. J. Cancer, 1932, p. 1337.

Corlett (W.T.) — J. Cutan. Dis., 1915, p. 164.

Corson (E.F.) and Knowles (F.C.) — Xeroderma Pigmentosum ; Unusual improvement in the member of an affected family. — Arch. Derm. and Syph., 1928, p. 284.

Couillaud — Soc. de Derm. et Syph., 12 mai 1898. Annales de Dermat. et Syph., 1898, p. 443.

Cuillleret et Vayre — Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1952, p. 473.

Cuperus (J.) — Ein Fall von Xeroderma Pigmentosum mit Augenleiden. — Arch. f. Augenheilkunde, 1908, p. 178.

D

Danbolt — Niels — Xeroderma Pigmentosum. — Acta Derm. Venereol. (Demonstration) Vol. XX, p. 323.

Danlos — Annales de Derm. et Syph., 1897, p. 1129.

Decourt (J.) et Doumic (J.M.) — Schéma anthropométrique appliqué à l'endocrinologie. — Semaine des Hôpitaux de Paris, 1950, n° 19, pp. 2457-2479.

Decourt (J.) et Doumic (J.M.) — Aspects anthropométriques des obésités. — S.H.P., 1952, n° 20, pp. 844-855.

Degos (R.) — Dermatologie. — Flammarion Paris 1953, p. 718.

Dennie (C.C.) — Xeroderma Pigmentosum with multiple Epithéliomas. — Arch. Derm. and Syph., 1933, p. 426.

Denoix — Localisation des cas de cancer diagnostiqués dans les Centres Anticancéreux. — Bull. de l'Institut National d'Hygiène, t. I, 1946, p. 12.

Dollfuss (M.A.) — Résultats thérapeutiques de cent cas d'épithéliomas palpébraux, traités par irradiation à l'Institut du Radium de Paris, de 1935 à 1937. — Résumé in Arch. Opht., 1940, p. 1335, (Etude statistique).

Dollfuss (M.A.) — Traitement des épithéliomas des paupières par les radiations (rayons X et Radium). Rapport de la Société d'Ophtalmologie de Paris, 1946.

Dollfuss (M.A.) — Application en Ophtalmologie de la radiothérapie de contact et des radiations de faible pénétration. — L'année thérapeutique en Ophtalmologie, 1950, pp. 122-134.

Duany (P.) — Rayons Solaires et cancer cutané. — Arch. Cubaines de Cancérologie, 1950, Vol. 9, n° 10, 11, 12.

Dubreuilh — Lentigo malin des vieillards. — Annales de Derm, et Syph., 1894, p. 1092.

Dubreuilh — Epithéliomatose d'origine solaire. — Annales de Derm, et Syph., 1907, p. 387.

Du castel — Annales de Derm. et Syph., 1894, p. 435.

Dufour — Un cas de Xeroderma Pigmentosum avec épithélioma de la face. — La Clinique, 1901, n° 4.

Duhring — A case of the so called Leioderma (or Parchment Skin) of Hebra. — Am. J. of Med. Sciences, 1878, p. 424.

Duke-Elder — Text Book of Ophtalmology, t. 2, p. 1782.

Durand et Emery — Sur un cas de Xeroderma Pigmentosum de Kaposi. — Lyon Medical, 1914, p. 320.

E

Eller (J.J.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1934, p. 751.

Elsasser (G), Freusberg (O.), Thieml (F.) — Das Xeroderma Pigmentosum und die « Xerodermische Idiotie ». — Arch. f. Derm. und Syph., t. 188, n° 6, 1950, pp. 651-655.

Elschnig — Irisveränderungen bei Xeroderma Pigmentosum. — Beitr. zum Derm. und syph. Festschrift J. Neumann, Wien, 1900, p. 146.

F

Farnarier et Fournier — Journal de Radiologie, 1952, 33, n° 9, 10.

Fawcett — Kaposi disease. — British Ned. J., 1905, p. 991.

Flood et Smithers — British Journ. Radiol., 1939, t. XII, pp. 462-465.

Foeldvari (F.) — Acta Dermatologica et Venereologia, 1934, t. XV, n° 3, p. 253.

Follman — Archiv. f. Dermat. u. Syph., 1932, p. 297.

Fox (H.J.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1928, p. 798.

Francisce da cruz sobral — Xeroderma Pigmentosum. — Trabalhos da Societad Portuguesa de Dermatologia et Venerologia, n° 2, 1951, pp. 93-115.

Francois (J.), Kluyskens (J.) et Rabaey (M.) — Epithélioma intra-épithélial de la conjonctive de la cornée (Maladie de Bowen) guéri par la radiothérapie de contact. — Bull. Soc. Belge d'Opht. 1949, n° 93, pp. 495-502.

Francoz — Contribution à l'étude du Xeroderma Pigmentosum. — Thèse Lyon, 1905.

Freeman (W.) — Xeroderma Pigmentosum occuring in brother and sister. — Arch. Derm. and Syph., 1922, p. 286.

Froboes (C.) — über das Xeroderma Pigmentosum blastomatosum malignum, Gazeta medica portuguesa, vol. 4, n° 3, 1951, pp. 593-630.

G

Gambini — Contribution à l'étude des manifestations oculaires du Xeroderma Pigmentosum. — Thèse Toulouse, 1945 (dactylographiée).

Gauthier — Lefranc — Contribution à l'étude des lésions oculaires du Xeroderma Pigmentosum. — Algérie Médicale, n° 2, 1951, pp. 661-664.

Gottheil — J. cutan. Disease, 1913, p. 515.

Gougerot — Xeroderma Pigmentosum avec tumeurs. — Effet thérapeutique des vitamines et antiseptiques. — Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1941, p. 502.

Gougerot (H.) et Tillie — Guérison actuelle d'un épithélioma de la conjonctive empiétant sur la cornée chez une fillette atteinte de Xeroderma Pigmentosum par le Bucky. — Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., 1942, p. 264.

Greef — über Augenkrankheiten bei Xeroderma Pigmentosum. — Arch. f. Augenheilkunde, 1901, p. 29.

Grey (W.H.) and Jacob (F.M.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1932, p. 576.

Grimmer (H.) — Xeroderma Pigmentosum. — Zeitschrift f. Haut-und Geschlechtskrankheiten, t. 5, 1948, p. 182.

Guzman (L.) — Deux cas de Xeroderma Pigmentosum améliorés par la cortisone. — Presse Méd. 1952, n° 37, p. 812.

H

Hadida, D'eshougues et Beraud (M.) — Xeroderma Pigmentosum. — Cahiers Médicaux de l'Union Française, 1948, p. 727.

Hadida, D'eshougues et Miniconi — Xeroderma Pigmentosum avec dégénérescence épithéliomateuse de l'œil. — Soc. Méd. des Hôp. d'Alger, 14.12.1947.

Hadida, D'eshougues et Morere — Xeroderma Pigmentosum. — Algérie Médicale, 1948, p. 389.

Hadida et D'eshougues — Deux nouveaux cas de Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Alg. de Carcinologie, 1950, p. 19.

Halle (A.) — Wien. Klin. Wchnschr. 1901, p. 765.

Heine — Klin. Monatsbl. f. Augenhk. 1906, p. 460 (cité par Rouviere et par Junes).

Herlory (G.) — Traitement des épithéliomas conjonctivo-bulbaires par les radiations. — Thèse Paris, 1949.

Hermans (R.) — Les localisations oculaires du Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Soc. Belge d'Opht., 1934, n° 69, pp. 57-67.

Huerkamp (B.) — Irisschwund bei Xeroderma Pigmentosum. — Klin. Monatsbl. Angenh. 1951, pp. 286-292.

Hufnagel (M.L.) — Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., 1947, p. 376.

I

Ischreyt — Zeitschirft f. Augenh., 1905, p. 31.

Ito (Sendaï) — Genetical studies on skin diseases : Ephélides. — Dyschromatosis Symetrica hereditaria and Xeroderma Pigmentosum. — The Tokohu J. of Experimental Med., t. 53, n° 1, 2, 1950, pp. 69-72, résumé in Annales Derm. et Syph., 1952, p. 709.

J

Jamieson — X-rays in Xeroderma Pigmentosum. — The Lancet, London 1901, p. 105.

Jamin — Arch. Inst. Pasteur de Tunis, fasc. I, 1924, p. 129.

Jausion — Nouvelle pratique Dermato. — Masson Ed. Paris, 1936, vol. IV, p. 925.

Jeanselme et Hufnagel — Un cas de Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1923, p. 361.

Johne (H.) et Timper (R.) — über Xeroderma Pigmentosum. — Zeitschr. f. Haut-und Geschlechtskrankheiten, t. 9, n° 3, pp. 89-98.

Junes — Bull. Soc. méd. de Tunis, n° 10, Oct. 1922.
Arch. Institut Pasteur de Tunis, t. XXII, 1924, p. 226.

Junes — Contribution à l'étiologie du Xeroderma Pigmentosum.

Le Xeroderma est-il d'origine hérédosyphilique? Gazette des Hôpitaux, 1924, p. 1565.

K

Kaelin, Bentziger et Heuss — Melanosarkom der cornéa scléralgrenze bei Xeroderma Pigmentosum. — Paracelsus 1897, p. 59 (cité par Viallefont).

Kamel (S.) — The eye complication of Xeroderma pigmentosum. — Bull. Opht. Soc. Egypt. 1948, 41, p. 92 in Acta Ophtalmologica, 1948.

Kaposi — Leçons sur la maladie de la peau. — Traduction Besnier et Doyon, Paris, Masson Ed., t. II, p. 232.

Kaposi — Xeroderma Pigmentosum in Annales de Derm. et Syph., 1883, t. 4, p. 89.

Kessler (J.B.) — Xeroderma Pigmentosum its treatment with auto-genous serum. — J.A.M.A., 1945, p. 300.

King (H.) and Hamilton (M.C.) — Xeroderma Pigmentosum in Negress. — Arch. Dermat. and Syph., 1940, pp. 570-575.

L

Laborde (S.) — Les épithéliomas des paupières et leur traitement par le radium. — Presse Médicale 1933, 41, p. 1548.

Laborde (S.) et Bailliart — Bulletin Ass. Franç. Etudes du Cancer 1940, 29, pp. 59-69.

Lacassagne (A.) — Les cancers produits par les rayonnements Electromagnétiques. — Actualités Scientifiques et Industrielles Hermann et Cie Ed., 1945, n° 975.

Lambergeon (S.) — Essai de Dermatologie psycho-somatique. — Annales Derm. et Syph., 1950, 10, n° 2, pp. 141-149.

Lamy — Précis de Génétique Médicale, Paris, Maloine, 1952.

Lanec (C.W.) — Xeroderma Pigmentosum (two cases) Archiv, Derm. and Syph., 1928, p. 469.

Lanec (C.W.) — Archiv. Derm. and Syph., 1931, p. 1163.

Laugier — Xeroderma Pigmentosum généralisé. — Réunion Derm. de Strasbourg, 30.11.1952.

Lederer — Von Graefe's Archiv. f. Opht. 1919, p. 32.

Lefranc — Un nouveau cas de Xeroderma Pigmentosum observé en Algérie. — Algérie Médicale, 1939, p. 295.

Lefranc et D'eshougues — Un cas de Xeroderma Pigmentosum avec épithélioma de l'œil droit. Essai de traitement par la vitamine PP. — Soc. Méd. d'Alger, 24.4.1941.

Lemaitre (L.) — Traitement par la Radiothérapie des Epithéliomas des paupières. — Cancérologie, t. I, fasc. 3, pp. 106-110.

Leser — Centralblatt f. praktische Augenhk., 1911, p. 340.

Lombard, Montpellier, Bartoli et Chiapponi — Nouveau cas algérien de Xeroderma Pigmentosum. — Algérie Médicale, 1934, p. 26.

Lord (L.W.) — Xeroderma Pigmentosum treated with ultraviolet light radiations. — Archiv. Derm. and Syph., 1927, p. 639.

Louste, Cailliau, Ducosatioux et Lotte — Xeroderma Pigmentosum tardif. — Bull. Soc. Fr. Derm. et Syph., 1927, p. 69.

Low — Beitrag zur Kenntnis des Xeroderma Pigmentosum. — Zeitschrift Berlin 1906, d'après Annales de Derm. et Syph., 1907, p. 364.

Lowenthal et Trewel — Xeroderma Pigmentosum in african negroes. — British J. of Dermato and Syph., 1938, p. 66.

Lynch (F.W.) — Xeroderma Pigmentosum, a study in sensitivity to light. — Arch. Derm. and Syph., 1934, p. 858.

Lynch (K.M.) — Epithélioma developing in a skin ulcer in pellagra J. Cancer Research, 1917, 2, p. 77.

M

Mac leod — Diseases of the Skin. — London, H.K. Lewis & Co., 1920.

Macklin (M.) — Xeroderma Pigmentosum. An inherited disease due to recessive determiners. — Arch. Derm. and Syph., 1936, t. 34, p. 656.

Macklin (M.) — Arch. Derm and Syph., 1944, t. 49, p. 157.

Macklin (M.) — Arch. Derm. and Syph., 1945, t. 52.

Magni — Le manifestazioni oculari nello Xeroderma Pigmentoso Boll. d'Oculistica. — 1950, p. 84.

MAILLARD — Etude statistique de 200 observations de tumeurs des paupières. — Thèse Paris, 1944.

MANIEUX — Des tumeurs mélaniques et de leur généralisation dans le Xeroderma Pigmentosum de Kaposi. — Thèse Lyon, 1921.

MARILL, HAMINED et SAINGERY — Présentation de quatre malades atteints de Xeroderma Pigmentosum. — Constantine Médical, n° 1, 1953, p. 32.

MAWAS et BAILLIART — Xeroderma Pigmentosum de la cornée (épithélioma) traité et guéri par la diathermocoagulation. — Bull. Soc. Opht. Paris, 1930, p. 325.

MAX — Irisatrophie und epibulbare Karzinom bei Xeroderma Pigmentosum. — Klin. Monatsbl. f. Augenhk., 1912, p. 750.

MECHIN et SI HASSEN — Xeroderma Pigmentosum avec lésions épithéliomateuses. — Bull. Alg. de Carcinologie, 1950, p. 156.

MENINI (C.) et ZOLI (A.) — Cholestérine et Substances ayant une action œtrogène dans le carcinome mammaire. — La Clinica, 1953, p. 111, in Presse Méd. 1954, p. 149.

MERENLENDER (J.J.) et GUINZBURGOWA (B.) — Xeroderma Pigmentosum (melanoneurinoma consecutivum). — Acta Dermato et Vénereologica 77, 1, 1938, p. 75.

MERIGOT DE TREIGNY — Traité d'Ophtalmologie, Masson, t. VI, p. 644.

MEYERRATKEN — Xeroderma Pigmentosum. — Soc. d'Opht. de l'Université de Berlin, 13.12.1952, Klin. Monatsbl. Augenhk. 1953, p. 756.

MITSUDA — Xeroderma Pigmentosum with disturbances of central nervous system. — Psychiatric and Neurol. Jap. 1940, p. 7, cité par ELSASSER et THIEML.

MONTGOMERY (H.) et REUTER (M.J.) — Xeroderma Pigmentosum. — Report of a mild case with histopathologie studies. — Arch. Derm. and Syph., 1932, p. 256.

MONTHUS (A.) — Des altérations oculaires dans le Xeroderma Pigmentosum. — Annales de Derm. et Syph., 1902, p. 673.

MONTPELLIER (J.) Un cas de Xeroderma Pigmentosum. — Annales de Derm. et Syph., Janvier 1920.

MONTPELLIER (J.) — Note au sujet d'un cas de Xeroderma Pigmentosum rencontré en Algérie. — Arch. Inst. Pasteur de Tunis ; 1919-1920, p. 154.

Montpellier (J.), Lacroix, Reynaud et Guigon — Xeroderma Pigmentosum. — Soc. Méd. d'Alger, 25.3.1922.

Montpellier (J.), Lacroix, Reynaud et Guigon — Nouveau cas de Xeroderma Pigmentosum. — J. Méd. et Chir. de l'A. du N., nov. 1922.

Montpellier (J.), Mussini-Montpellier — Le cancer de la peau en Afrique du Nord. — Cahiers médicaux de l'Union Française, 1947, p. 365.

Morax — Pathologie oculaire, Paris 1921, p. 49.

Morax — Xeroderma Pigmentosum et tumeur du limbe. — Bull. Soc. Opht. de Paris, 1930, n° 7, p. 426.

Muller (M.) — Klin. Monatsbl. f. Augenhk., 1919, p. 156.

N

Neisser — über das Xeroderma Pigmentosum (Kaposi). Lioderma essentialis cum Melanosis et Telangiectasia. — Viertaljahrbl. f. Derm. u. Syph., 1883, p. 47.

Nelson (N.C.) — Am. J. Opht., 1919, p. 445.

Neumann — Arch. f. Derm. u. Syph., 1899, t. 48, p. 249.

Nicolas (J.) et Favre (M.) — Deux observations pour servir de contribution à l'étude clinique et histologique du Xeroderma Pigmentosum. — Annales de Derm. et Syph., 1907, t. VII, p. 536.

Nicolas (J.), Favre (M.) et Dupasquier (D.) — Du cancer mélanique dans le Xeroderma Pigmentosum. — Annales de Derm. et Syph., 1927, p. 457.

Nicolas, Massia, Gate, Pillon — Sur un cas de Xeroderma Pigmentosum. — Soc. Méd. des Hôp. de Lyon, 31.3.1914, Lyon Médical, 1914, n° 15.

Nicolas, Rousset et Colas — Un cas probable de Xeroderma Pigmentosum tardif. — Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph., 1936, p. 149.

Njcolas, Rousset et Lavabre — Epithéliomatose multiple. — Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph., 1937, p. 157.

Nicolle (Ch.) en coll. avec Cuenod, Conseil, Blanc et Lebailly — Sur 10 cas de Xeroderma Pigmentosum observés en Tunisie.

— Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1920, t. XI, p. 138.

— Arch. Inst. Pasteur de Tunis, 1922, p. 241.

O

Olivier et Roumagnac — Xeroderma Pigmentosum chez un jeune soldat. — Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph., 1952, p. 179.

Oulmann (L.) — Xeroderma Pigmentosum in two brothers. — Arch. Derm. and Syph., 1931, p. 683.

P

Pendergras and Ravdin — A report of two cases of malignancy in Xeroderma Pigmentosum and their reponse to radium. — Urology and Cut. Review, St.-Louis, 1923, p. 208.

Perrin et Dupeyrac — Xeroderma Pigmentosum avec néoplasies guéries par la radiothérapie. — Marseille Médical, 1905, p. 730.

Perroy et Buchet — Radioprotection par les acides aminés soufrés (étude expérimentale). — Sem. des Hôp. de P., 1953, n° 38, p. 1935.

Perroy et De la tour — Etude Expérimentale de quelques agents désensibilisants de la peau irradiée aux rayons X. — Presse Médicale, n° 13, 1953, p. 269.

Petges (G.), Roger et Petges (A.) — Deux observations de Xeroderma Pigmentosum. — Soc. de Méd. et Chir. de Bordeaux, 1934, avril.

Pick — über melanosis lenticularis progressiva. — Vierteljahrbl, f. Derm. u. Syph., 1884, p. 3.

Pick — Congrès de Dermatologie de Prague, 1889.

Pick — über ein Fall Melanosis lenticularis. Festschr. J. Neumann Wien, 1900, p. 1009.

Pollittzer — Remarques sur l'histologie du Xeroderma Pigmentosum. — J. of Cut. Diseases, 1892, p. 133.

Puscariu (E.), Lazaresco (E.) — Deux observations de Xeroderma Pigmentosum avec épithéliomas épibulbaires. — Annales d'oculistiques, 1930, p. 633.

Potter — J. of Cut. Diseases, 1917, p. 179.

Q

Quinquaud — Congrès de Dermatologie de Paris, 1889.

R

Rabut (R. — Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Soc. Fr. de Derm. et Syph., 1950, p. 212.

Ramel (E.) — Des facteurs constitutionnels dans les radiolucites ; à propos du Xeroderma Pigmentosum. — Troisième Congrès Intern. de la Lumière, Wiesbaden, 1936, p. 288.

Reese — Tumors of the eye, 1951, Hoeber Ed.

Reese and Wilber — Am. J. of Opht., 1943, p. 901.

Rivelloni — Giornale Ital. Dermat. 1935, 76, p. 1065.

Rives — Contribution à l'étude du Xeroderma Pigmentosum. — Thèse Alger, 1940.

Roseberg — Carcinoma of the eyelids. — The Am. J. of Roentg. Rad. and Nuclear medicine, 1953, p. 196.

Rotch — Melanosis lenticularis progressiva. — Arch. of Pœdiatrics 1898, t. 15, p. 881, d'après Annales Derm. et Syph., 1899, p. 512.

Rouviere — Le Xeroderma Pigmentosum. — Thèse Toulouse, 1910.

Russo — Riforma Medica, 1951, p. 85.

Rutledge (W.U.) and Kelly (R.) — An épithélioma secondary to pellagrous dermatitis. — Arch. of Derm., 1931, 33, p. 1072.

S

Sachs (O.) — Wien. Klin. Wochenschr. 1916, p. 241.

Saebo — Xeroderma Pigmentosum with affection of the eye. — British J. of Opht. 1948 p. 398.

Sagortschew — Ref. Zbl. Ophtalm. 1948, p. 233.

Sala (G.), Noto (P.) — Malattie cutanee e veneree ed alterazioni oculari. Palermo, Flaccovio, 1948.

Sanctis (de) et Cacchione — L'idiozia Xerodermica. — Riv. Sper. di freniat. 56, 1932, p. 269.

Schamberg (J.F.) — J. Cut. Dis., 1915, p. 395.

Schamberg (J.F.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1921, p. 204.

Schamberg (J.F.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1926, p. 604.

Seale — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph. 1927, p. 666.

Silberstein — Xeroderma Pigmentosum with mental deficiency. — A.J. of Diseases of Children, 1938.

Simitch — A propos de 380 cas d'épithéliomas de la peau. — Belgrade. D'après Annales de Derm. et Syph., 1946, p. 37.

Simonnet — Un nouveau cas de Xeroderma Pigmentosum dans le Sud-Oranais. — Arch. Inst. Pasteur d'Algérie, t. XXX, 1952, p. 142,

Smithers (D.W.) and Wood (J.H.) — Xeroderma Pigmentosum Anattempt at cancer prophylaxis. — The Lancet, t. 262, n° 6715, 1952, pp. 945-946.

Sommerville, Napier and Dick — Kaposi's Varicelliform eruption record of outbreak. — British J. Derm. 1951, p. 203.

Spillmann et Weille — Un cas de Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph., 1936, p. 1384.

Stein — Arch. f. Derm. u. Syph., 1907, p. 340.

Steinberg (E.) — Xeroderma Pigmentosum with multiple Epithéliomas. — Arch. Derm. and Syph., 1935, p. 120.

Stern — Melanosis lenticularis progressiva (Pick). — Arch. f. Derm. u. Syph., 1891, p. 713.

Sulzer — Des localisations oculaires dans le Xeroderma Pigmentosum. — Annales d'Oculistique, 1913, p. 20 et S.F.O., mai 1913.

Sutter (J.) — La détection des gènes à l'échelle démographique. S.H.P., 1952, n° 11, p. 436.

Sutter (J.) et Tabah (L.) — Génétique de population et léthalité. Sem. des Hôp. de Paris, 1952, n° 44, pp. 1848-1851.

T

Taylor — J. of Cut. Diseases, 1877.

Tennesson et Danseux — Annales de Derm. et Syph., 1893, pp. 11-81.

Terrien et Cousin — Epithélioma du limbe. — Arch. d'Ophtalmologie 1931, pp. 622-631.

Thibert (H.) — Discussion. — Soc. Belge d'Ophtalmologie ; séance du 1.12.1946.

Thiel — Xeroderma Pigmentosum. — 55e réunion de la Soc. Allemande d'Opht., Heidelberg, 1949. — Klin. Mbl. f. Augenhk., 1949, p. 426.

Thomas, Puech, Naudascher, Rouault de la vigne — Xeroderma Pigmentosum associé à une tumeur de la base du crâne. — Revue Neurologique 1947, t. 79, n° 1, p. 57.

Toulant (P.), Gauthier et Mlle Perrin — Xeroderma Pigmentosum et lésions oculaires. — Algérie Méd., 1942, p. 272.

Touraine — Encyclopédie Médico-Chirurgicale. Dermatologie, t. II, p. 12.107 B.

Touraine — Rapport au Congrès de Dermatologie de Bruxelles, 1949.

Touraine — Rapport au Congrès de Dermatologie de Nancy, 1952.

Trematore — Xeroderma Pigmentoso e cataratta. — Lettura Oftalmologica, 1936, p. 103.

Trisca petre — Xeroderma Pigmentosum. — Trois observations nouvelles. Paris, Maloine, 1923.

Tristaino — Contributo alla conoscenza delle localizzazioni oculari dello Xeroderma Pigmentosum. — Boll. d'Oculistica, 1934, p. 488.

Tzanck, Aron-Brunetiere — Le cyto-diagnostic immédiat. — S.H.P., 1949, pp. 3973-3981.

Tzanck, Aron-Brunetiere, Melki — Vue d'ensemble du cyto-diagnostic des tumeurs malignes. — Presse Médicale, 1950, p. 681.

U

Unna — Congrès de Dermatologie, Paris, 1889. — Monatshefte f. prakt. Dermat., t. 17, 1893, p. 511.

Unna — Histopathologie der Hautkrankheiten, Berlin, 1894, p. 721.

Unna — Fall von Xeroderma Pigmentosum. — Arch. f. Derm. u. Syph., 1902, t. 61, p. 204.

Uranera — Un cas de Xeroderma Pigmentosum. — Bull. Soc. de Derm. et Syph., 1919.

V

Vachon et Lafon — Xeroderma Pigmentosum tardif probable avec multiples points de dégénérescence. — Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph., 1950, p. 363.

Velhagen — Beitrag zur Kenntnis das Xeroderma Pigmentosum. — Arch. f. Augenhk., 1903, p. 232.

Viallefont (H.) — Les manifestations oculaires du Xeroderma Pigmentosum. — Arch. d'Opht., 1935, n° 1, p. 32.

Vidal (E.) — De la dermatose de Kaposi (Xeroderma Pigmentosum). — Annales de Dermat., 1883, p. 621.

Vignale (B.) et Male (J.) — Urol. et Cutan. Review, 1932, p. 458.

Vigne (P.) et Lombard (R.) — Amélioration d'un Xeroderma Pigmentosum par la vitamine A. — Marseille Médical, 1938, p. 116.

W

Walsche (de) — Volumineux papillo-épithélioma de la cornée. — Bull. Soc. Belge d'Opht. 1946, n° 86, p. 155.

Way (S.C.) — Kaposi's Disease. — Arch. Derm. and Syph., 1932, p. 364.

Williams (C.M.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1924, p. 810.

Withers (S.M.) and Coleman (W.G.) — Multiple benign Cystic Epithélioma associated with Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1920, p. 27.

Wolf (de) (H.F.) — Xeroderma Pigmentosum. — Arch. Derm. and Syph., 1934, p. 139.

TABLE DES MATIÈRES

Introduction 11

Historique 13

Clinique 31

1) Les altérations cutanées 33

2) Les troubles psychiques et somatiques..... 45

3) Les manifestations oculaires 55

Anatomie Pathologique 73

Etiologie 79

Pathogénie 89

Traitement 105

Conclusions 121

Observations 127

Bibliographie 167

Vu : *le Président de Thèse,*
A. LARMANDE.

Vu : *Le Doyen,*
Ch. SARROUY.

Vu et permis d'imprimer :

Alger, le 5 novembre 1954.
Pour le Recteur et P.O.
Le Vice-Président du Conseil de l'Université.
Ch. SARROUY.